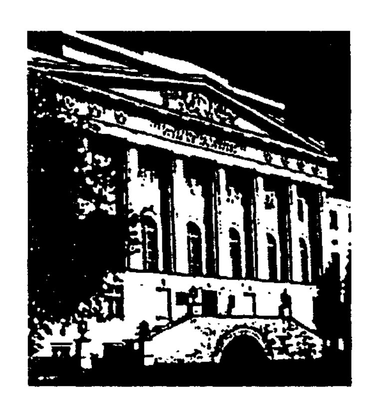
Серия

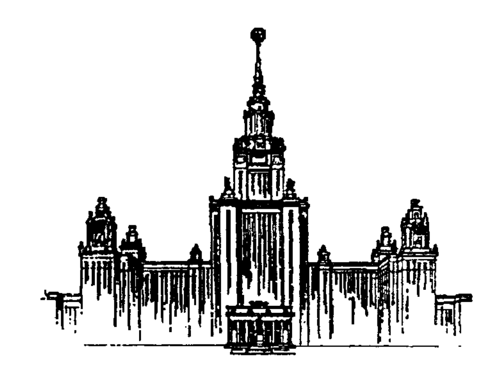
КЛАССИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТСКИЙ УЧЕБНИК

основана в 2002 году по инициативе ректора
МГУ им. М.В. Ломоносова
академика РАН В.А. Садовничего
и посвящена

250-летию
Московского университета



КЛАССИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТСКИЙ УЧЕБНИК



Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

В 4-х частях

Часть 3

Допущено Министерством образования Российской Федерации в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению и специальности «Химия»



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2004

УДК 547
ББК 24.2я73
Р31

Печатается
по решению Ученого совета
Московского университета

Рецензенты:
кафедра органической химии ТСХА (заведующий кафедрой доктор химических наук, профессор В. Н. Дрозд); доктор химических наук, профессор Ю. И. Смушкевич; академик РАН Н. С. Зефиров

Реутов О. А.

Р31 Органическая химия. В 4-х частях. Ч. 3: Учеб. для студентов вузов, обучающихся по направлению и специальности «Химия» / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. — 544 с., ил. (Классический университетский учебник)

ISBN 5-94774-112-1 (Ч. 3)
ISBN 5-94774-109-1

В учебнике систематически описаны органические соединения по классам, а также изложены основные теоретические положения органической химии. Строение и свойства органических соединений рассмотрены с позиций как теории электронных смещений, так и теории молекулярных орбиталей.

В третью часть вошли главы, посвященные химии карбонильных соединений (альдегидов, кетонов), карбоновых кислот и их производных, а также азотсодержащих органических соединений (аминов, нитро- и диазосоединений, азидов), фенолов, хинонов и циклоалканов.

Для студентов университетов и химико-технологических вузов, аспирантов и специалистов.

УДК 547
ББК 24.2я73

Учебное издание

Реутов Олег Александрович, **Курц** Александр Леонидович, **Бутин** Ким Петрович

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

в 4-х частях

Часть 3

Редактор *Г. Г. Есакова*
Художиики *В. А. Чернецов, Н. С. Шувалова*
Технический редактор *Т. Н. Блёнцева*

Художественное оформление серии выполнено Издательством Московского университета и издательством «Проспект» по заказу Московского университета

Подписано в печать 14.01.04. Формат 60 × 90/16. Усл. печ. л. 34,0. Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 3000 экз. Заказ 1469

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний». Телефон (095)955-0398. E-mail: lbz@aha.ru

Отпечатаио с готовых диапозитивов в полиграфической фирме «Полиграфист». 160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3.

ISBN 5-94774-112-1 (Ч. 3)
ISBN 5-94774-109-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 16
АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Альдегиды и кетоны содержат карбонильную группу C=O. Соединения, в которых карбонильная группа соединена с двумя радикалами, называются кетонами. Соединения, где карбонильная группа соединена с одним радикалом и одним атомом водорода, называются альдегидами.

$$R-\overset{+\delta}{C}(=O^{-\delta})-H \qquad R-\overset{+\delta}{C}(=O^{-\delta})-R$$

альдегид кетон

Ниже приведена структура простейшего альдегида — формальдегида с данными валентных углов и длин связей.

длина связи, Å		валентный угол, град	
C=O	1,203	H—C=O	121,8
C—H	1,101	H—C—H	116,5

Наличие валентных углов, близких к 120°, и планарность альдегидной группы CHO определенно указывают на sp^2-гибридизацию карбонильного углерода. В формальдегиде атом углерода образует σ-связи с двумя атомами водорода и кислородом. π-Связь в карбонильной группе возникает в результате перекрывания не участвующей в гибридизации p_z-орбитали углерода и p_z-орбитали кислорода. У кислорода в альдегидах и кетонах, а также карбоновых кислотах и их производных имеются две несвязывающие пары электронов. Кислород обладает более высокой электроотрицательностью, чем углерод, а электроны σ- и, особенно, π-связи углерода и кислорода сильно смещены к атому кислорода. Другими словами, карбонильная группа обладает высокой полярностью. Химическим следствием полярности карбонильной группы являются разнообразные реакции присоединения различных полярных реагентов по карбонильной группе.

Неподеленные пары электронов карбонильного кислорода придают карбонильной группе свойства слабого основания Льюиса.

Альдегиды и кетоны в кислой среде протонируются с образованием оксониевого катиона:

$$R^1-\overset{\delta+}{C}(=\ddot{O}:^{\delta-})-R^2 + H^{\oplus} \rightleftharpoons R^1-C(=\overset{\oplus}{\ddot{O}}H)-R^2$$

Карбонильные соединения относятся к числу очень слабых оснований, намного более слабых, чем вода и спирты. Так, например, ацетон оказывается наполовину протонированным только в 82%-й водной серной кислоте, т.е. в сильнокислом растворе. Это соответствует значению $pK_a = -7{,}2$ для сопряженной кислоты ацетона $(CH_3)_2C{=}\overset{\oplus}{O}H$. Для сравнения напомним, что pK_a катиона $H_3O^{\oplus}$ равно $-1{,}7$, т.е. сопряженные карбонильным соединениям кислоты проявляют свойства очень сильных кислот. Тем не менее, слабые основные свойства карбонильной группы играют исключительно важную роль в интерпретации химических свойств альдегидов и кетонов.

16.1. НОМЕНКЛАТУРА АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Тривиальные названия альдегидов происходят от названия карбоновых кислот с тем же числом атомов углерода (табл. 16.1). В этой номенклатуре заместители обозначаются греческими буквами α, β, γ и т.д., начиная с углеродного атома, ближайшего к карбонильному углероду:

$$CH_3-\overset{\gamma}{C}H(Br)-\overset{\beta}{C}H_2\overset{\alpha}{C}H_2C(=O)H$$ γ-бромвалериановый альдегид

$$CH_3-\overset{\beta}{C}H(OH)-\overset{\alpha}{C}H_2-C(=O)H$$ β-гидроксимасляный альдегид

Кетоны имеют тривиальные названия, включающие суффикс «кетон» и названия обоих алкильных радикалов:

$$CH_3-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$$
пропилметилкетон

$$(CH_3)_3CC(=O)-CH_2CH_3$$
трет-бутилэтилкетон

Для обозначения заместителей в этой номенклатуре также используются буквы греческого алфавита:

$$BrCH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$$ β-бромизопропилметилкетон

Согласно номенклатуре ИЮПАК, названия альдегидов происходят от названия алканов с добавлением окончания «аль» (см. табл. 16.1). Так как альдегидная группа СНО всегда находится на конце цепи, нет необходимости в специальном обозначении положения этой группы, но карбонильный атом углерода всегда имеет первый номер:

$$\overset{5}{C}H_3\overset{4}{\underset{\underset{Cl}{|}}{C}}H\overset{3}{C}H_2\overset{2}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}H\overset{1}{C}HO$$ 2-гидрокси-4-хлорпентаналь

$$\overset{6}{C}H_3-\overset{5}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}H-\overset{4}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}H-\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}HO$$ 4, 5-диметилгексаналь

В более сложных случаях альдегид называют, используя окончание «карбальдегид»:

2, 3-диметилциклопентанкарбальдегид

Однако в таких случаях проще всего называть альдегидную группу формильной группой:

2-формилциклогексанон

Таблица 16.1

Название	Тривиальное название	Формула	Температура плавления, °C	Температура кипения, °C	Плотность, г/мл
1	2	3	4	5	6
		Альдегиды			
Метаналь	формальдегид	$HCHO$	−93	−21	0,82 при −20°C
Этаналь	ацетальдегид	CH_3CHO	−123	21	0,78
Пропаналь	пропионовый	CH_3CH_2CHO	−81	49	0,81
Бутаналь	масляный	$CH_3(CH_2)_2CHO$	−99	76	0,82
2-Метилпропаналь	изомасляный	$CH_3CH(CH_3)-CHO$	−66	61	0,79
Пентаналь	валериановый	$CH_3(CH_2)_3CHO$	−91	103	0,82
Гексаналь	капроновый	$CH_3(CH_2)_4CHO$	−57	131	0,83
Гептаналь	энантовый	$CH_3(CH_2)_5CHO$	−45	155	0,85
Бензальдегид	бензальдегид	C_6H_5CHO	−56	179	1,05
Фенилэтаналь	фенилуксусный	$C_6H_5\ CH_2CHO$	−33	193	—
Пропеналь	акролеин	$CH_2{=}CHCHO$	−88	53	0,84
2-Бутеналь	кротоновый	$CH_3CH{=}CHCHO$	−77	104	0,86
2-Гидроксибензальдегид	салициловый	*о*-HOC_6H_4CHO	2	197	1,16
п-Метилбензальдегид	*п*-толуиловый	*п*-$CH_3C_6H_4CHO$	—	205	1,02
о-Метилбензальдегид	*о*-толуиловый	*о*-$CH_3C_6H_4CHO$	—	196	1,04
м-Метилбензальдегид	*м*-толуиловый	*м*-$CH_3C_6H_4CHO$	—	199	1,02
3-Метокси-4-гидроксибензальдегид	ванилин	$HO-C_6H_3(OCH_3)-CHO$	82	285	—
		Кетоны			
Пропанон	ацетон	CH_3COCH_3	−95	56	0,79
Бутанон	метилэтилкетон	$CH_3COCH_2CH_3$	−86	80	0,80
Пентанон-2	метилпропилкетон	$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	−78	102	0,81
Пентанон-3	диэтилкетон	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	−42	102	0,81
Гексанон-2	метилбутилкетон	$CH_3CO(CH_2)_3CH_3$	−57	127	0,83
Гексанон-3	этилпропилкетон	$CH_3CH_2COCH_2CH_2CH_3$		124	0,82
Гептанон-2	метилпентилкетон	$CH_3CO(CH_2)_4CH_3$	−36	151	0,82

Окончание таблицы 16.1

1	2	3	4	5	6
Гептанон-3	этилбутилкетон	$CH_3CH_2CO(CH_2)_3CH_3$	−39	148	0,82
Гептанон-4	дипропилкетон	$C_3H_7COC_3H_7$	−33	144	0,82
Циклопентанон		цикло-C_4H_8CO	−58	130	0,95
Циклогексанон		цикло-$C_5H_{10}CO$	−45	157	0,94
Ацетофенон	метилфенилкетон	$C_6H_5COCH_3$	21	202	1,02
Пропиофенон	этилфенилкетон	$C_6H_5COCH_2CH_3$	21	218	1,01
Бензофенон	дифенилкетон	$C_6H_5COC_6H_5$	48	305	
Бутен-3-он-2	метилвинилкетон	$CH_3COCH{=}CH_2$	−6	80	0,86
4-Метилпентен-3-он-2	окись мезитила	$(CH_3)_2C{=}CHCOCH_3$	−59	131	0,86
Бутирофенон	пропилфенилкетон	$C_6H_5COC_3H_7$	11	232	0,99

Для кетонов номенклатура ИЮПАК использует окончание «он», прибавляемое к названию соответствующего алкана. Наиболее длинную цепь ациклических кетонов выбирают таким образом, чтобы она обязательно включала карбонильную группу, и ее нумерация производится как обычно таким образом, чтобы карбонильный углерод получил наименьший номер. В циклических кетонах карбонильный углерод определяет начало нумерации:

O
CH_3 Cl

2-хлор-4-метилциклопентанон

8 7 6
$CH_3CH_2CH_2$ O
5   4   3   2   1
$CH_3CH_2{-}CH{-}CH_2C{-}CH_2CH_3$

5-этилоктанон-3

Если в молекуле кетона имеется другая, более старшая функциональная группа — CHO, COOH, для обозначения кетогруппы

используется префикс «оксо» с номером, соответствующим положению карбонильного углерода кетонной группы:

$$\overset{6}{C}H_3\overset{5}{C}(=O)-\overset{4}{C}H_2\overset{3}{C}H(CH_3)\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}HO$$ 3-метил-5-оксогексаналь

Желательно избегать смешения двух различных номенклатур — обычной и ИЮПАК.

16.2. ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Существует большое число разнообразных методов получения карбонильных соединений. Некоторые из них были подробно описаны ранее в других главах. Здесь приводится только краткая сводка основных методов получения альдегидов и кетонов. Более подробно эти реакции рассматриваются в других главах.

16.2.1. ПОЛУЧЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ

16.2.1.а. ОКИСЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ

Эта реакция была подробно описана в гл. 11, поэтому здесь приведены только отдельные примеры:

1) $$\underset{\text{1-гептанол}}{CH_3(CH_2)_5CH_2OH} \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot 2\ C_5H_5N} \underset{\text{гептаналь (93\%)}}{CH_3(CH_2)_5CHO};$$

2) $$\underset{\text{окт-2-ин-1-ол}}{CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCH_2OH} \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot C_5H_5N{\cdot}HCl} \underset{\text{2-октиналь (84\%)}}{CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCHO};$$

3) $$HC{\equiv}CCH{=}C(CH_3)CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{MnO_2} HC{\equiv}CCH{=}C(CH_3)CHO\ (72\%).$$

16.2.1.б. ОЗОНОЛИЗ АЛКЕНОВ

Озонолиз симметричных дизамещенных алкенов с последующим восстановительным расщеплением озонидов является общим методом получения альдегидов (гл. 5). Для несимметричных дизамещенных алкенов, также как для тетразамещенных производных с помощью озонолиза получаются кетоны. Если озо-

нолизу подвергается циклический алкен, образуется дикарбонильное соединение, например:

$$\text{1-этилциклогексен} \xrightarrow[\text{2) Zn + CH}_3\text{COOH}]{\text{1) O}_3\text{; CH}_2\text{Cl}_2\text{; −78 °C}} CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$$

1-этилциклогексен

6-оксооктаналь (86%)

В настоящее время с озонолизом успешно конкурирует окислительная деструкция алкенов под действием смеси OsO_4 и $NaIO_4$ (гл. 5):

$$CH_3(CH_2)_9CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2) NaIO}_4\text{–H}_2\text{O}]{\text{1) OsO}_4\text{-диоксан}} CH_3(CH_2)_9CHO\ .$$

1-додецен; ундеканаль (68%)

16.2.1.в. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Целый ряд функциональных производных карбоновых кислот — галогенангидриды, сложные эфиры, нитрилы, диалкиламиды могут быть в одну стадию превращены в альдегиды при действии специфических восстановителей. Подробное описание этих реакций будет проведено в гл. 18 (ч. 3), посвященной свойствам производных карбоновых кислот. Здесь приведены только некоторые наиболее типичные примеры:

1) $C_6H_{11}CH_2C(=O)Cl \xrightarrow[\text{этилацетат или толуол; 25 °C}]{H_2\text{; Pd/BaSO}_4} C_6H_{11}CH_2C(=O)H$

циклогексилацетилхлорид → циклогексилацетальдегид(70%)

2) $ClC(=O)\text{–}C_6H_4\text{–}C(=O)Cl \xrightarrow[\text{2) CH}_3\text{OH}]{\text{1) LiAlH[OC(CH}_3)_3]_3\text{ ТГФ или диглим −78°C}} OCH\text{–}C_6H_4\text{–}CHO;$

хлорангидрид терефталевой кислоты → терефталевый альдегид (77%)

3) $CH_3(CH_2)_{10}COOCH_3 + [(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH \xrightarrow[\text{−78 °C}]{\text{толуол}} CH_3(CH_2)_{10}CHO;$

метилдодеканат; диизобутилалюминийгидрид (ДИБАЛ-Н); додеканаль (88%)

$$4)\ (CH_3)_3CCOOCH_3 \xrightarrow[\text{2) } CH_3OH]{\text{1) } LiAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2 \text{, бензол, 25°C}} (CH_3)_3CCHO;$$

метиловый эфир пивалиновой кислоты → триметилуксусный альдегид (81%)

$$5)\ (CH_3)_3C\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } LiAlH(OC_2H_5)_3\text{; эфир}} (CH_3)_3CCHO.$$

(88%)

16.2.1.г. ПОЛУЧЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ ГИДРОБОРИРОВАНИЕМ — ОКИСЛЕНИЕМ АЛКИНОВ-1

$$CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH + (Sia)_2BH \xrightarrow{\text{ТГФ}} CH_3(CH_2)_5CH{=}CH{-}B(Sia)_2 \longrightarrow$$

1-октин

$$\xrightarrow[NaOH]{H_2O_2} CH_3(CH_2)_6CHO.$$

октаналь (70%)

Этот универсальный метод описан ранее в гл. 7. По своей методологии к нему примыкает способ, основанный на гидросилилировании терминальных алкинов с последующим эпоксидированием и кислотным расщеплением оксиранового цикла:

$$RC{\equiv}CH \xrightarrow{R^1_3SiH} RCH{=}CHSiR^1_3 \xrightarrow{\text{м-}ClC_6H_4COOOH} RCH\overset{O}{\frown}CHSiR^1_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3OH]{H^\oplus} RCH_2CH(OCH_3)_2 \xrightarrow[H_2O]{H^\oplus} RCH_2CHO$$

16.2.1.д. ГИДРОФОРМИЛИРОВАНИЕ АЛКЕНОВ (ОКСОСИНТЕЗ)

Этот метод получения альдегидов используется исключительно в промышленности. Алкены при обработке окисью углерода и водородом под давлением при повышенной температуре в присутствии октакарбонилдикобальта или других гомогенных металлокомплексных катализаторов образуют альдегиды. Решающий успех в оксо-синтезе был достигнут благодаря использованию металлокомплексного катализа. Фактически это был первый пример

гомогенного металлокомплексного катализа в органической химии, который сразу же приобрел важное значение для химической технологии (гл. 28, ч. 4):

$$RCH{=}CH_2 + CO + H_2 \xrightarrow[150°C;\ 100-350\ атм]{Co_2(CO)_8} RCH_2CH_2CHO + \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{RCHCHO}}\ .$$

Количество изомерного разветвленного альдегида можно свести к минимуму, если в качестве катализатора в гораздо более мягких условиях использовать гомогенные комплексы Pt(II) с органическими лигандами или более эффективный гидрохлорид дициклопентадиенилциркония $(C_5H_5)_2ZrHCl$:

$$CH_3CH{=}CH_2 + CO + H_2 \xrightarrow{(C_5H_5)_2ZrHCl} CH_3CH_2CH_2CHO\ .$$

Основным современным промышленным методом получения уксусного альдегида является каталитическое окисление этилена, получаемого в огромном количестве при крекинге углеводородов. Этилен окисляют в водном растворе, содержащем хлориды палладия (II) и меди (II) (так называемый «Вакер-процесс»). Катализатор регенерируют при действии кислорода в условиях непрерывного синтеза:

$$CH_2{=}CH_2 + PdCl_2 + H_2O \longrightarrow CH_3CHO + Pd + 2\ HCl\ ;$$

$$Pd + 2\ CuCl_2 \longrightarrow PdCl_2 + Cu_2Cl_2\ ;$$

$$2\ Cu_2Cl_2 + O_2 + 4\ HCl \longrightarrow 4\ CuCl_2 + 2\ H_2O\ .$$

Этот процесс имеет гораздо большее значение, чем гидратация ацетилена по реакции Кучерова или дегидрирование этанола на хромите меди или металлической меди.

Формальдегид получают в промышленности каталитическим дегидрированием метанола:

$$CH_3OH \xrightarrow{600-650\ °C;\ Ag} HCHO + H_2\ .$$

Эта реакция эндотермична, и для поддержания требуемого температурного режима выделяющийся водород сжигают.

16.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Многие реакции получения альдегидов ароматического ряда принципиально отличаются от методов синтеза алифатических альдегидов. Некоторые из них, основанные на реакции электрофильного ароматического замещения в бензольном кольце, были рассмотрены среди других процессов электрофильного ароматического замещения. Это относится к реакциям Гаттермана, Гаттермана—Коха, Вильсмейера и Реймера—Тимана. Другие специфические методы получения ароматических альдегидов будут рассмотрены в этом разделе.

16.2.2.а. ОКИСЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ

Метильная группа у ароматического кольца в принципе может быть окислена до альдегидной группы действием хромового ангидрида в растворе уксусного ангидрида. Дальнейшему окислению альдегидов до карбоновых кислот препятствует образование геминального диацетата, который устойчив в этих условиях. Кислотный гидролиз диацетата в водном спирте приводит к альдегиду. Выходы альдегидов редко превышают 50—60%, и этот метод далеко не универсален:

$$1)\ CH_3-C_6H_4-CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3;\ (CH_3CO)_2O} (AcO)_2HC-C_6H_4-CH(OAc)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O-CH_3CH_2OH]{H_2SO_4} OHC-C_6H_4-CHO\ ;\ (50\%)$$

$$2)\ o\text{-}Br-C_6H_4-CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ CrO_3;\ (CH_3CO)_2O} o\text{-}Br-C_6H_4-CHO\ .\ (45\%)$$

В препаративном отношении этот метод удобнее окисления под действием хлористого хромила, которое с трудом поддается контролю и часто приводит к сложной смеси продуктов.

Бензальдегид в настоящее время получают в промышленности с выходом 50% прямым окислением толуола при 500°С над катализатором, состоящим из смеси оксидов урана и молибдена. Этот метод постепенно вытесняет старый способ получения бензальдегида гидролизом бензальхлорида $C_6H_5CHCl_2$:

$$C_6H_5CHCl_2 \xrightarrow[100\ ^\circ C]{H_2O;\ Fe} C_6H_5CHO + HCl\ .$$

16.2.2.6. АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ ИЗ ГАЛОГЕНМЕТИЛАРИЛПРОИЗВОДНЫХ

Бензилгалогениды, получаемые при действии N-бром- и N-хлорсукцинимида на алкилбензол, легко превращаются в ароматические альдегиды с помощью реакции М. Соммле (1913 г.). Бензилгалогениды вводят в реакцию с избытком гексаметилентетрамина (уротропина), а образующуюся при этом соль обычно не выделяют, а непосредственно гидролизуют до альдегида:

$$ArCH_2X + (CH_2)_6N_4 \xrightarrow{CHCl_3} ArCH_2-\overset{\oplus}{N}(CH_2)_6N_3\ X^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$$

бензилгалогенид; гексаметилентетрамин

$$\longrightarrow \left[ArCH_2-NH_2 + HCHO + NH_3 \rightleftarrows ArCH(H)-\ddot{N}H_2 + CH_2=\overset{\oplus}{N}H_2\right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ArCH=NH + CH_3NH_2 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} ArCHO + NH_3 + CH_3NH_2 .$$

Перенос гидрид-иона от первичного амина $ArCH_2NH_2$ к иминиевой соли формальдегида является движущей силой всего окислительно-восстановительного процесса, приводящего после гидролиза к образованию альдегида. Реакция Соммле применима для синтеза самых разных ароматических и гетероциклических альдегидов с выходами 50–80%:

$$\text{1-}C_{10}H_7CH_2Cl \xrightarrow[2)\ CH_3COOH-H_2O]{1)\ (CH_2)_6N_4;\ CHCl_3} \text{1-}C_{10}H_7CHO\ (75-80\%)$$

$$\text{2-}C_4H_3SCH_2Cl \xrightarrow[2)\ CH_3COOH-H_2O]{1)\ (CH_2)_6N_4} \text{2-}C_4H_3SCHO\ (50\%)$$

Разновидностью этой реакции можно считать получение ароматических альдегидов из четвертичной соли $ArCH_2\overset{\oplus}{N}C_5H_5X^-$, образующейся из бензилгалогенидов и пиридина. Эта соль при конденсации с *п*-нитрозодиметиланилином, катализируемой основанием, дает интермедиат, гидролиз которого в кислой среде приводит к альдегиду:

$$ArCH_2Br \xrightarrow{C_5H_5N} ArCH_2\overset{\oplus}{N}C_5H_5\overset{\ominus}{Br} \xrightarrow{NaOH} \left[Ar\overset{\ominus}{C}H-\overset{\oplus}{N}C_5H_5\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{(CH_3)_2N-C_6H_4-N=O} \left[Ar-\underset{\overset{|}{\overset{\oplus}{N}C_5H_5}}{CH}-\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{N}}-C_6H_4-N(CH_3)_2\right] \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O}$$

$$\longrightarrow \underset{(50–75\%)}{ArCHO} + (CH_3)_2N-C_6H_4-NHOH + H\overset{\oplus}{N}C_5H_5$$

Несмотря на кажущуюся сложность, реакция чрезвычайно удобна в практическом отношении, поскольку не требует выделения промежуточных продуктов и осуществляется в очень мягких условиях.

Окисление бензилгалогенидов и бензилтозилатов с помощью ДМСО было описано ранее, в гл. 11.

16.2.2.в. ОКИСЛЕНИЕ БЕНЗИЛГАЛОГЕНИДОВ В АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ С ПОМОЩЬЮ СОЛЕЙ 2-НИТРОПРОПАНА

Ароматические галогенметильные производные алкилируют амбидентный анион 2-нитропропана по атому кислорода:

$$ArCH_2Hal + H_3C-\underset{\overset{|}{\overset{\ominus}{N}(\rightarrow O)=O}}{C}-CH_3 \xrightarrow{C_2H_5OH} \left[CH_3-\underset{\overset{\|}{N(\rightarrow O)-O-CH(Ar)H}}{C}-CH_3\right] \longrightarrow$$

нитроновый эфир

$$\longrightarrow ArCHO + (CH_3)_2C{=}NOH$$

Этот метод, предложенный Хассом, является превосходным общим способом получения ароматических альдегидов, содержащих самые разнообразные заместители в бензольном кольце. Исклю-

чение составляют лишь *n*-нитробензильные производные, алкилирующие анион 2-нитропропана по атому углерода по ион-радикальному цепному механизму (гл. 15).

16.2.2.г. ПОЛУЧЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Большинство методов синтеза ароматических альдегидов из производных карбоновых кислот дублируют реакции получения алифатических альдегидов, описанные ранее в предыдущих разделах. Здесь мы приводим некоторые важные реакции, характерные для синтеза именно ароматических альдегидов. Альдегиды получают из ароматических нитрилов по реакции Г. Стефена (1925), которая заключается в пропускании безводного хлористого водорода через раствор нитрила и безводного двухлористого олова, полученного из олова и $SnCl_4$, в абсолютном эфире. Нитрил присоединяет молекулу хлористого водорода с образованием имидохлорида, который восстанавливается двухлористым оловом до альдимина. Гидролиз альдимина дает альдегид с превосходным выходом:

$$ArC{\equiv}N + HCl \longrightarrow \underset{\text{имидохлорид}}{Ar{-}\underset{\substack{|\\Cl}}{C}{=}NH}\ .$$

$$2Ar\underset{\substack{|\\Cl}}{C}{=}NH + SnCl_2 + HCl \longrightarrow [ArCH{=}\overset{\oplus}{N}H_2]_2SnCl_6^{2-}\ .$$

$$[ArCH{=}\overset{\oplus}{N}H_2]_2SnCl_6^{2-} \xrightarrow{HOH;\ H^{\oplus}} ArCHO \quad (60\text{–}90\%).$$

Другим методом получения ароматических альдегидов является метод Зонна—Мюллера. Анилид кислоты превращают в имидохлорид с помощью пятихлористого фосфора. Последующие стадии аналогичны реакции Стефена:

$$Ar\overset{\substack{O\\||}}{C}{-}NHC_6H_5 + PCl_5 \longrightarrow Ar\overset{\substack{Cl\\|}}{C}{=}NC_6H_5 + POCl_3 + HCl\ .$$

$$Ar{-}\overset{\substack{Cl\\|}}{C}{=}NC_6H_5 + SnCl_2 + HCl \longrightarrow \underset{(70\text{–}90\%)}{[ArCH{=}\overset{\oplus}{N}HC_6H_5]_2SnCl_6^{2-}}\ .$$

$$[ArCH{=}\overset{\oplus}{N}HC_6H_5]_2SnCl_6^{2-} \xrightarrow{HOH;\ H^{\oplus}} ArCHO \ (70\text{–}90\%).$$

16.2.3. ПОЛУЧЕНИЕ КЕТОНОВ

16.2.3.а. ОКИСЛЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ СПИРТОВ

1) $CH_3CH(OH)(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 25\ ^\circ C]{CrO_3 \cdot 2\ C_5H_5N} CH_3CO(CH_2)_5CH_3$.

2-октанол → 2-октанон (97%)

2) $(CH_3)_3C\text{–}C_6H_{10}\text{–}OH \xrightarrow[\text{ацетон; } 25\ ^\circ C]{CrO_3\text{–}H_2O\text{–}H_2SO_4} (CH_3)_3C\text{–}C_6H_{9}{=}O$

4-*трет*-бутилциклогексанол → 4-*трет*-бутилциклогексанон (90%)

3) $PhCH(OH)\text{—}C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{ацетон; } 25\ ^\circ C]{CrO_3\text{–}H_2O\text{–}H_2SO_4} PhC(=O)\text{—}C{\equiv}CH$ (80%)

16.2.3.б. ГИДРАТАЦИЯ АЛКИНОВ ПО КУЧЕРОВУ

1) $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH + HOH \xrightarrow[HOH]{H_2SO_4;\ HgSO_4} CH_3(CH_2)_3C(=O)\text{—}CH_3$

1-гексин → гексанон-2 (80%)

2) 1-этинилциклогексанол (C≡CH, OH) + HOH $\xrightarrow[HOH]{H_2SO_4;\ HgSO_4}$ 1-ацетилциклогексанол ($C(=O)\text{—}CH_3$, OH) (67%)

16.2.3.в. ГИДРОБОРИРОВАНИЕ — ОКИСЛЕНИЕ НЕТЕРМИНАЛЬНЫХ АЛКИНОВ

1) $CH_3CH_2C{\equiv}CC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_2O_2\text{–}NaOH]{1)\ B_2H_6;\ \text{ТГФ}} CH_3CH_2C(=O)CH_2C_2H_5$

3-гексин → 3-гексанон (60%)

16.2.3.г. АЦИЛИРОВАНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Несимметричные и симметричные кетоны могут быть получены с низким выходом при взаимодействии кадмийорганических соединений с ацилгалогенидами в неполярной среде (Г. Гильман, 1935):

$$R^1C(=O){-}Cl + R^2_2Cd \xrightarrow[\text{или бензол}]{\text{эфир}} R^1COR^2 + R^2CdCl \; (30{-}60\%).$$

Более удобным методом синтеза несимметричных кетонов алифатического, ациклического и ароматического ряда является ацилирование ртутьорганических соединений под действием самых разнообразных ацилгалогенидов в присутствии эквимольного количества безводного бромида алюминия в хлористом метилене (О.А. Реутов, И.П. Белецкая, А.Л. Курц, 1969). Реакция проводится в исключительно мягких условиях, при –20°С, а выходы кетонов очень высоки:

$$R^1C(=O){-}Cl + R^2_2Hg \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -20\,^\circ C]{AlBr_3} R^1{-}C(=O){-}R^2 \; (75{-}100\%).$$

Современным методом синтеза кетонов с помощью металлоорганических соединений является ацилирование диалкил-, диалкенил- и диарилкупратов:

$$\underset{\text{гексаноилхлорид}}{CH_3(CH_2)_4COCl} + \underset{\text{дибутилкупрат лития}}{(н\text{-}C_4H_9)_2CuLi} \xrightarrow[-78\,^\circ C]{\text{эфир}} \underset{\text{5-деканон (79\%)}}{CH_3(CH_2)_4CO(CH_2)_3CH_3}.$$

Здесь приведены только некоторые, отличающиеся широким разнообразием методы синтеза кетонов. В эту сводку не вошли многие, хорошо зарекомендовавшие себя методы, такие как озонолиз и окислительное расщепление алкенов, расщепление гликолей, пинаколиновая перегруппировка, карбонилирование триалкилборанов, синтезы с ацетоуксусным эфиром, алкилирование енолят-ионов, которые либо были описаны ранее, либо будут рассматриваться в других главах. Упомянем здесь еще об одном старом оригинальном методе синтеза кетонов пиролизом сухих Са-, Ва-, Th-солей карбоновых кислот при 350–450°С:

$$(RC(=O){-}O)_2Ba \xrightarrow{350{-}450\,^\circ C} RCOR + BaCO_3.$$

Некогда пиролиз являлся основным способом получения кетонов, и в частности ацетона, из ацетата кальция. В настоящее

время он сохранил свое значение только для получения некоторых высших алифатических кетонов, например стеарона из стеариновой кислоты, и особенно для получения некоторых циклических кетонов при пиролизе солей дикарбоновых кислот. Циклопентанон, циклогексанон получаются с выходом 80% при нагревании смеси соответственно адипиновой и пимелиновой кислот с гидроксидом бария или кальция. Для циклогептанона и циклооктанона выход падает до 20%, а циклические кетоны C_9—C_{12} вообще не могут быть получены этим способом. Этот метод неудовлетворителен и для синтеза высших циклических кетонов, поскольку выходы не превышают 2—5%. Некоторое значение имеет промышленный метод получения высших симметричных алифатических кетонов с выходом более 80% при кипячении карбоновых кислот C_5—C_{12} с порошкообразным железом при 250—350°С:

$$\underset{\text{декановая кислота}}{2\ CH_3(CH_2)_8COOH} \xrightarrow[300\ ^\circ C]{Fe} \underset{\text{10-нонадеканон (96\%)}}{CH_3(CH_2)_8CO(CH_2)_8CH_3}$$

Получение ароматических и жирноароматических кетонов ацилированием ароматических углеводородов по Фриделю—Крафтсу и другие родственные реакции рассмотрены в гл. 13.

Кетоны могут быть получены при взаимодействии литиевых солей карбоновых кислот с алкиллитием, например:

$$C_6H_{11}\text{-}CH_2COOH \xrightarrow{CH_3Li} C_6H_{11}\text{-}CH_2COOLi \xrightarrow[\text{ТГФ—эфир; } -10\ ^\circ C]{CH_3Li}$$

$$\longrightarrow C_6H_{11}\text{-}CH_2C(O^{\ominus}Li^{\oplus})_2CH_3 \xrightarrow[0\ ^\circ C]{HCl;\ HOH} C_6H_{11}\text{-}CH_2C(OH)_2CH_3 \xrightarrow{-HOH}$$

$$\longrightarrow \underset{(76\%)}{C_6H_{11}\text{—}CH_2\text{—}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}\text{—}CH_3} + H_2O\ .$$

16.3. РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Реакции карбонильных соединений можно разделить на три большие группы:

1) реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе;

2) реакции замещения у α-углеродного атома;

3) конденсации карбонильных соединений.

16.3.1. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Двойная связь в карбонильной группе сильно поляризована из-за большого различия в электроотрицательности кислорода и углерода: $\overset{\delta+}{C}{=}O^{\delta-}$. Физическим следствием полярности карбонильной группы является большой дипольный момент альдегидов и кетонов. В табл. 16.2 приведены значения дипольных моментов четырех карбонильных соединений.

Таблица 16.2

Альдегиды, кетоны	μ(D)
Формальдегид	2,27
Уксусный альдегид	2,72
Ацетон	2,88
Ацетофенон	3,02

Высокая полярность карбонильной группы определяет реакции присоединения разнообразных полярных реагентов по кратной C=O связи. Количество этих реакций намного превосходит число реакций присоединения по кратной углерод-углеродной связи. Если для кратной углерод-углеродной связи алкенов и алкинов характерен электрофильный механизм присоединения, для присоединения к карбонильной группе ключевой стадией является присоединение нуклеофила к электронодефицитному атому углерода. Нуклеофильный агент атакует карбонильный атом углерода перпендикулярно плоскости двойной связи, при этом углерод изменяет свою гибридизацию с sp^2 до sp^3 в промежуточно образующемся тетраэдрическом интермедиате:

$$R_2C{=}O + Nu^{\ominus} \rightleftharpoons R_2C(O^{\ominus})Nu.$$

Нуклеофильный агент может быть или нейтральной молекулой (аммиак, первичные и вторичные амины, вода, спирты, тиолы, гидразин, гидроксиламин и др.), или анионом (CN^-, HSO_3^-, H^-, карбанионы и др.). Присоединение нуклеофильных агентов по карбонильной группе является обратимым процессом. Исключение составляет реакция восстановления карбонильной группы с помощью комплексных гидридов $LiAlH_4$; $NaBH_4$; $LiBH_4$, с образованием первичных или вторичных спиртов, а также присоединение металлоорганических соединений. Эти реакции описаны в гл. 11 (ч. 2).

Следует различать два типа обратимых реакций присоединения к карбонильной группе. В одном из них тетраэдрический анионный интермедиат протонируется по атому кислорода с образованием нейтрального конечного продукта присоединения. К такого рода процессам относятся образование ацеталей и кеталей, тиоцеталей и тиокеталей, циангидринов и присоединение енолят-ионов.

В реакциях нуклеофильного присоединения другого типа нейтральный продукт присоединения подвергается дегидратации с образованием двойной связи между карбонильным углеродом и нуклеофильным агентом. Такой тип присоединения реализуется в реакциях карбонильных соединений с большой группой азотистых нуклеофильных реагентов: первичных и вторичных аминов, гидроксиламина, семикарбазида, гидразина и его производных. Оба типа нуклеофильного присоединения могут быть выражены с помощью двух общих уравнений:

$$1)\ R^1C(=O)-R^2 + NuH \rightleftharpoons R^2-C(OH)(R^1)-Nu\ ;$$

$$2)\ R^1(R^2)C{=}O + NuH \rightleftharpoons R^2-C(OH)(R^1)-Nu \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}$$

$$\rightleftharpoons \left[R^2-C(\overset{\oplus}{O}H_2)(R^1)-Nu\right] \rightleftharpoons R^2(R^1)C{=}Nu + H_2O\ .$$

Альдегиды более реакционноспособны в реакциях присоединения нуклеофильных реагентов по сравнению с кетонами, и ре-

акции присоединения к альдегидам характеризуются более высокими, чем для кетонов, значениями констант равновесия этого обратимого процесса. Более высокая реакционная способность альдегидов отчасти связана с отсутствием стерических препятствий для атаки нуклеофильного агента. В кетонах две алкильные группы создают стерические препятствия для образования тетраэдрического продукта присоединения. Это, однако, не решающая причина различия в реакционной способности альдегидов и кетонов. Другая, и более важная, причина состоит в более высокой термодинамической стабильности кетонов по сравнению с альдегидами. В таблице 16.3. приведены данные по теплотам образования некоторых изомерных альдегидов и кетонов.

Из данных, приведенных в табл. 16.3, следует, что кетоны на 7—8 ккал/моль стабильнее, чем изомерные им альдегиды.

Есть два альтернативных объяснения различной термодинамической стабильности альдегидов и изомерных им кетонов. Одно из них основывается на электронных эффектах алкильных групп при карбонильном атоме углерода как положительном конце диполя карбонильной группы. Гиперконъюгация σ-связи С—Н α-углеродного атома и частично пустой *р*-орбитали карбонильного углерода приводит к делокализации заряда и, следовательно, к повышению термодинамической стабильности. В альдегидах гиперконъюгация С—Н связи с *р*-орбиталью карбонильного углерода возможна только со стороны С—Н связи одного α-углеродного атома. В кетонах гиперконъюгация возможна со стороны двух С—Н связей двух алкильных групп, расположенных слева и справа от карбонильного углерода. Это способствует более высокой термодинамической стабильности кетонов по сравнению с альдегидами. +*I*-Эффект алкильной группы при карбонильном атоме углерода также приводит к делокализации положительного

Таблица 16.3

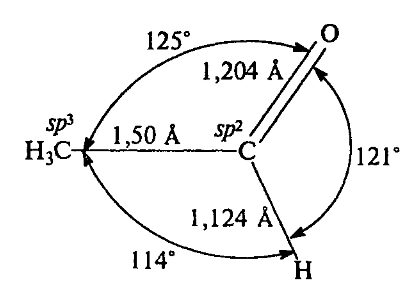
Теплоты образования некоторых альдегидов и кетонов

Альдегид	ΔH_f° ккал/моль при 25°С в газовой среде	Кетон	ΔH_f° ккал/моль при 25°С в газовой среде
$HCHO$	−26,0		
CH_3CHO	−39,7		
CH_3CH_2CHO	−45,5	CH_3COCH_3	−51,9
$CH_3CH_2CH_2CHO$	−48,8	$CH_3COCH_2CH_3$	−57,0
$CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$	−54,5	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	−61,8

заряда по цепи углеродных связей. Этот эффект должен быть более значительным в кетонах, где алкильные группы расположены по обе стороны карбонильной группы. Таким образом, совместное действие гиперконъюгации и индуктивного эффекта обусловливает более высокую стабильность кетонов по сравнению с изомерными им альдегидами.

Различие в термодинамической стабильности альдегидов и кетонов имеет и другое объяснение, никак не связанное с действием электронных эффектов. Как уже было отмечено ранее (гл. 5, ч. 1), дизамещенные алкены RCH=CHR термодинамически более стабильны, чем алкены типа $RCH=CH_2$ с одним алкильным заместителем при двойной связи. Это связано с более высокой прочностью более короткой σ-связи $C_{sp}2 — C_{sp}3$ по сравнению с σ-связью $C_{sp}3—C_{sp}3$. Одинарная σ-связь $C_{sp}2—C_{sp}3$ короче связи $C_{sp}3—C_{sp}3$ и, следовательно, термодинамически более прочная.

Эти же соображения могут быть использованы для объяснения различий в стабильности карбонильных соединений. В кетонах имеются две короткие одинарные $C_{sp}2—C_{sp}3$-связи, тогда как в альдегидах есть только одна такая связь. Это обстоятельство, по-видимому, играет решающую роль в различии стабильности альдегидов и кетонов. Действительно, $C_{sp}2—C_{sp}3$-связь в уксусном альдегиде (1,50 Å) на целых 0,04 Å короче $C_{sp}3—C_{sp}3$-связи в этане. Столь большое различие совершенно определенно указывает на более высокую энергию одинарной $C_{sp}2—C_{sp}3$-связи:



В обратимых реакциях присоединения нуклеофильных реагентов по карбонильной группе константа равновесия определяется величиной свободной энергии ΔG°. Согласно уравнению Гиббса, $\Delta G^\circ = -RT \ln K_{равн}$ величины ΔG° и $K_{равн}$ изменяются обратно пропорционально, и большей величине ΔG_2° для кетонов соответствует меньшее значение константы равновесия для присоединения нуклеофильного агента (рис. 16.1).

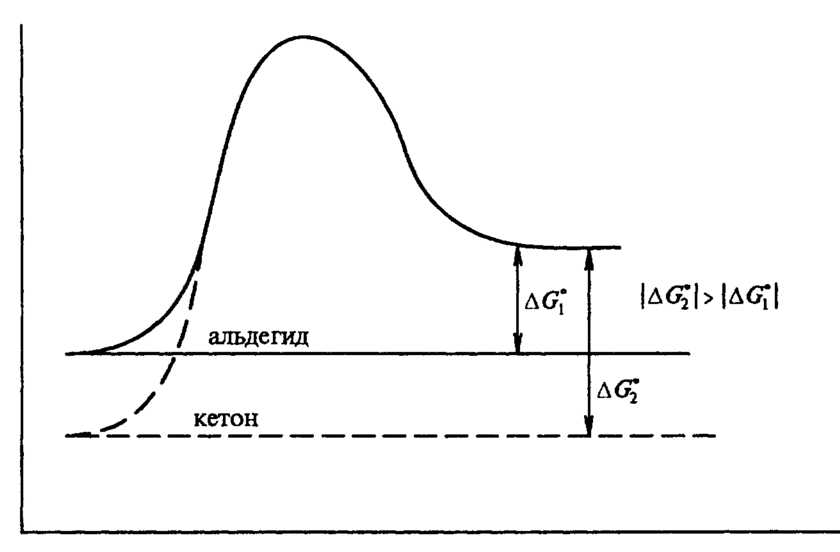


Рис. 16.1. Энергетическая диаграмма для обратимого присоединения нуклеофильного агента NuH к альдегидам и кетонам

16.3.1.а. ГИДРАТАЦИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Гидратация альдегидов и кетонов не играет никакой роли в органическом синтезе, но как простейшая модельная реакция позволяет понять основные черты механизма нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Константа равновесия обратимой реакции присоединения воды зависит от природы заместителей при карбонильной группе:

$$R^1R^2C{=}O + HOH \underset{}{\overset{K_{равн}}{\rightleftarrows}} R^1R^2C(OH)_2$$

Для формальдегида $K^{25°C} = 2280$, для его гомологов CH_3CHO–C_3H_7CHO константа равновесия изменяется в диапазоне от 1,0 до 0,2; а для кетонов $K_{равн}{}^{25°C}$ составляет величину порядка 10^{-3}. Это означает, что формальдегид в воде на 99,999% превращается в метандиол $CH_2(OH)_2$; уксусный альдегид гидратирован на 58%, для других низших альдегидов в водном растворе присутствуют исходное соединение и его гидратная форма. Кетоны практически не гидратированы в водном растворе.

Для α-галогензамещенных альдегидов и кетонов, в отличие от незамещенных карбонильных соединений, характерны очень

высокие значения констант равновесия гидратации. Так, например, для трихлоруксусного альдегида (хлораля) константа равновесия равна $3 \cdot 10^4$, а для гексафторацетона она еще выше:

$$CF_3COCF_3 + H_2O \longrightarrow (CF_3)_2C(OH)_2; \quad K^{25^\circ C} = 1 \cdot 10^6.$$

Оба эти карбонильные соединения образуют настолько стабильные гидраты, что регенерированы могут быть только при обработке концентрированной серной кислотой.

Механизм гидратации карбонильных соединений изучен очень подробно, поскольку эта реакция моделирует другие, более сложные процессы нуклеофильного присоединения к карбонильной группе.

Гидратация карбонильных соединений подвержена как общему кислотному, так и общему основному катализу. При общем кислотном катализе в первой, быстрой стадии происходит образование комплекса кислоты HB с карбонильной группой, в котором резко усиливается электрофильный характер карбонильного углерода. Во второй, медленной стадии, определяющей скорость всего процесса, к этому комплексу присоединяется вода. Быстрое депротонирование оксониевого интермедиата завершает процесс:

$$R\text{—}CH\text{=}O + HB \xrightleftharpoons{\text{быстро}} RCH\text{=}O \ldots HB$$

$$RCH\text{=}O \ldots HB + HOH \xrightleftharpoons{\text{медленно}} R\text{—}CH(\overset{\oplus}{O}H_2)\text{—}OH + B^{\ominus}$$

$$R\text{—}CH(\overset{\oplus}{O}H_2)\text{—}OH + B^{\ominus} \xrightleftharpoons{\text{быстро}} R\text{—}CH(OH)\text{—}OH + HB$$

Альтернативный механизм предполагает электрофильный катализ и нуклеофильную атаку как согласованный процесс, в котором циклическое переходное состояние включает три молекулы воды:

$$RCH(OH)_2 + 2H_2O + HB \rightleftharpoons \left[\text{переходное состояние: } H_2O \cdots H_2O \cdots R(H)C{=}O \cdots H{-}OH \cdots HB \right]$$

Имеются веские аргументы в пользу согласованного механизма, основанные на измерении скоростей переноса протона. Следует отметить, что согласованный механизм может иметь место для других реакций нуклеофильного присоединения по карбонильной группе. Для гидратации карбонильной группы, катализируемой основанием, роль основания сводится к образованию из воды более реакционноспособного нуклеофильного агента — гидроксид-иона:

$$B^{\ominus} + H_2O + RCHO \rightleftharpoons R{-}CH(O^{\ominus}){-}OH + HB\,.$$

$$R{-}CH(O^{\ominus}){-}OH + HB \rightleftharpoons R{-}CH(OH){-}OH + B^{\ominus}.$$

16.3.1.6. ОБРАЗОВАНИЕ АЦЕТАЛЕЙ И КЕТАЛЕЙ ПРИ ПРИСОЕДИНЕНИИ СПИРТОВ

Спирты также обратимо присоединяются к альдегидам и кетонам, но, в отличие от гидратации, эта реакция играет важную роль в органическом синтезе. Продукт присоединения одного моля спирта к альдегиду или кетону называют соответственно полуацеталем или полукеталем:

$$R^1(H)C{=}O + R^2OH \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{полуацеталь}}{R^1{-}CH(OR^2){-}OH}$$

Ацетали и кетали образуются во второй стадии из полуацеталей или полукеталей при присоединении второй молекулы спирта и дегидратации:

$$R^1-\underset{H}{\overset{OR^2}{C}}-OH + R^2OH \xrightleftharpoons{H^\oplus} R^1-\underset{H}{\overset{OR^2}{C}}-OR^2 + H_2O\ .$$

полуацеталь — ацеталь

Образование полуацеталя и полукеталя с точки зрения механизма процесса абсолютно аналогично присоединению воды и характеризуется примерно теми же величинами констант равновесия. Вторая стадия катализируется только кислотами, поскольку определяющей скорость стадией в этом процессе является отщепление гидроксид-иона из тетраэдрического полуацеталя, а это невозможно в щелочной среде:

$$R^1-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-OR^2 + H^\oplus \rightleftharpoons R^1-\underset{H}{\overset{\overset{\oplus}{O}H_2}{C}}-OR^2 \rightleftharpoons R^1-\underset{H}{C}=\overset{\oplus}{O}R^2 + H_2O$$

$$R^1-\underset{H}{C}=\overset{\oplus}{O}R^2 + R^2OH \rightleftharpoons R^1-\overset{H}{C}(H)(\overset{\oplus}{O}(H)R^2)-OR^2 \xrightleftharpoons{R^2OH} R^2\overset{\oplus}{O}H_2 + R^1-\underset{H}{\overset{OR^2}{C}}-OR^2$$

Константа равновесия благоприятствует образованию ацеталей при взаимодействии альдегидов с одноатомными спиртами, катализируемом HCl, *п*-толуолсульфокислотой, эфиратом трехфтористого бора:

$$3\text{-}O_2NC_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + 2CH_3OH \xrightleftharpoons{HCl} 3\text{-}O_2NC_6H_4-\underset{OCH_3}{\overset{OCH_3}{CH}} \quad (76\text{–}86\%);$$

$$CH_3CHO + 2\ CH_3CH_2OH \xrightleftharpoons{\textit{п}\text{-толуолсульфокислота}} CH_3\underset{OCH_2CH_3}{\overset{OCH_2CH_3}{CH}} \quad (60\text{–}64\%)\ .$$

Для кетонов равновесие смещено в сторону исходных реагентов, и для получения кеталей требуется применять «специальные» методы, например азеотропную отгонку воды с толуо-

лом или ксилолом. Образование ацеталей и кеталей позволяет оценить роль энтропийного фактора в равновесных процессах присоединения к карбонильной группе. Присоединение спиртов к карбонильной группе альдегидов и кетонов — экзотермический процесс, причем энтальпия ΔH° образования ацеталя выше энтальпии образования кеталя:

$$HCHO + 2CH_3OH \rightleftharpoons H_2C(OCH_3)_2 + H_2O \ (-19,0 \text{ ккал/моль});$$

$$CH_3CHO + 2CH_3OH \rightleftharpoons CH_3CH(OCH_3)_2 + H_2O \ (-15,2 \text{ ккал/моль});$$

$$CH_3COCH_3 + 2CH_3OH \rightleftharpoons (CH_3)_2C(OCH_3)_2 + H_2O \ (-11,7 \text{ ккал/моль}).$$

Величины ΔH° отражают более высокую стабильность кетонов по сравнению с альдегидами и показывают, что наименее стабильным карбонильным соединением является формальдегид. Образование кеталей также экзотермично, а константа равновесия тем не менее мала. Это становится понятным, если принять во внимание, что константа равновесия определяется изменением свободной энергии ΔG°, а величина ΔG° зависит от изменения и энтальпии и энтропии, так как

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ.$$

В процессах образования ацеталей и кеталей из трех молекул реагентов получаются две молекулы продуктов реакции, что соответствует понижению энтропии. Для ацеталей более высокое значение ΔH° компенсирует понижение энтропии. В процессе образования кеталей энтропийный фактор, напротив, играет решающую роль. Неблагоприятное влияние энтропийного члена можно свести к минимуму, если для получения кеталей использовать 1,2- или 1,3-диолы. В современной синтетической практике для получения и ацеталей, и кеталей применяют этиленгликоль, 1,3-пропиленгликоль или 2,2-диметил-1,3-пропандиол с азеотропной отгонкой воды в присутствии *п*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора:

циклогексанон + $HOCH_2CH_2OH \xrightleftharpoons[110°C,\ 4\ ч]{H_3PO_4,\ толуол}$ 1,4-диоксаспиро[4.5]декан + H_2O ;

(80–85%)

$$\text{2-метилциклогексанон} + HOCH_2-C(CH_3)_2-CH_2OH \xrightleftharpoons[\text{}]{110\,^\circ C,\ CH_3C_6H_4SO_3H,\ \text{толуол}} \text{спирокеталь (5,5-диметил-1,3-диоксан, CH}_3\text{)} + H_2O$$

(83%)

$$C_6H_5CHO + \underset{\displaystyle OH}{CH}CH_2OH\text{ (}CH_2(OH)CH_2OH\text{)} \xrightleftharpoons{\text{п-толуолсульфокислота, толуол, 110 °C}} C_6H_5CH\begin{matrix}O-CH_2\\|\\O-CH_2\end{matrix} + H_2O$$

(73%)

Циклические кетали являются производными соответственно 1,3-диоксолана и 1,3-диоксана. Диметил- и диэтилацетали и кетали могут быть получены при взаимодействии карбонильных соединений с ортомуравьиным эфиром в бензоле в присутствии *п*-толуолсульфокислоты:

$$\begin{matrix}R^2\\ \end{matrix}\!\!\!\!\!\!\;C{=}O\ (R^1) + HC(OCH_2CH_3)_3 \xrightleftharpoons[\text{бензол}]{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H} R^2R^1C(OC_2H_5)_2 + HC(=O)OC_2H_5.$$

При стоянии альдегиды склонны к образованию циклических или полимерных ацеталей. Формальдегид при этом дает твердый линейный полимер, называемый параформальдегидом (параформ):

$$n\ CH_2O \longrightarrow HO{-}(CH_2{-}O)_n{-}H$$

При нагревании твердого параформа до 180—200 °С регенерируется формальдегид. Газообразный формальдегид очень хорошо растворим в воде, его насыщенный 37%-й раствор называется формалином.

Формальдегид образует также циклический тример — триоксан; такой же тример для ацетальдегида называется паральдегид:

триоксан паральдегид

Оба тримера при нагревании в присутствии следов кислотных агентов деполимеризуются до альдегидов. Триоксан и паральдегид следует рассматривать как циклические ацетали.

Ацетали и кетали нашли широкое применение в качестве защитной группы для карбонила альдегида и кетона. Ацетали и кетали относятся к классу простых эфиров с двумя алкоксильными группами у одного атома углерода. Подобно другим простым эфирам они стабильны по отношению к сильным основаниям — магний- и литийорганическим соединениям, гидриду и амиду натрия, комплексным гидридам и др. Это позволяет для бифункциональных соединений, содержащих карбонильную группу, осуществлять избирательное превращение с участием другой группы, что можно проиллюстрировать двумя следующими примерами:

1) $BrCH_2CH_2CH_2CH{=}O + HOCH_2CH_2OH \underset{}{\overset{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H}{\rightleftarrows}}$ $BrCH_2CH_2CH_2$–CH(OCH$_2$CH$_2$O) (1,3-диоксолан) $\longrightarrow$

$\xrightarrow[\text{ГМФТА}]{CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CLi}$ $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2$–CH(OCH$_2CH_2$O) (70%) $\xrightarrow[H_2O]{H_3O^{\oplus}}$

$\longrightarrow CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C(CH_2)_3CHO$ (90%)

2) $CH_3C(O)(CH_2)_3COOCH_2CH_3 \overset{HOCH_2CH_2OH;\ H^{\oplus}}{\rightleftarrows}$ CH_3–C(OCH$_2$CH$_2$O)–$(CH_2)_3COOCH_2CH_3$ $\longrightarrow$

$\xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ LiAlH_4,\ эфир}$ CH_3–C(OCH$_2$CH$_2$O)–$(CH_2)_3CH_2OH$ $\xrightarrow[H_2O]{H_3O^{\oplus}}$ $CH_3C(O)(CH_2)_3CH_2OH$

16.3.1.в. ТИОАЦЕТАЛИ И ТИОКЕТАЛИ

С сернистыми аналогами спиртов (тиолами) альдегиды и кетоны образуют тиоацетали и тиокетали. Выходы тиоацеталей и тиокеталей обычно выше, чем ацеталей и кеталей:

$$\xrightarrow[\text{эфир, 0–20°C}]{HSCH_2CH_2SH;\ BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2}$$

(99%)

$$\text{C}_5\text{H}_9CH_2\underset{\|}{\overset{}{C}}CH_3\ (O) \xrightarrow[(C_2H_5)_2O;\ 25°C]{HSCH_2CH_2SH;\ BF_3 \cdot OEt_2}$$

(95%)

Тиоацетали и тиокетали нашли совершенно неожиданную область применения после того как было обнаружено, что скелетный никель Ренея вызывает обессеривание сульфидов. Эта реакция открыла простой и доступный путь превращения карбонильной группы кетонов в CH_2-группу. Оба процесса — образование тиокеталей и десульфуризация — идут в очень мягких условиях при 20–50 °C, что нередко позволяет проводить эту реакцию в присутствии других функциональных групп:

$$R^1R^2C{=}O + HSCH_2CH_2SH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O} R^1R^2C(SCH_2CH_2S) \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3CH_2OH]{\text{Ni Ренея} + H_2} R^1CH_2R^2 + NiS$$

$$\xrightarrow[20°C]{\text{Ni Ренея} + H_2}$$

(60%)

В современном органическом синтезе совершенно исключительное положение занял циклический тиоацеталь формальдегида и 1,3-пропандитиола — шестичленный 1,3-дитиан. Он легко получается из формальдегида и 1,3-пропандитиола.

$$H_2C{=}O + HSCH_2CH_2CH_2SH \xrightarrow[CHCl_3]{BF_3 \cdot Et_2O} H_2C\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2$$

1, 3-дитиан (80–85%)

1,3-Дитиан благодаря влиянию двух атомов серы обладает слабой С—Н кислотностью ($pK_a = 31$). При действии такого сильного основания, как бутиллитий, он количественно превращается в карбанион. Анион 1,3-дитиана является ключевым реагентом многих важнейших превращений. Алкилирование литиевой соли 1,3-дитиана открывает путь к получению самых разнообразных альдегидов (Кори, Зеебах, 1969–1970 гг.):

$$H_2C\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2 \xrightarrow[\text{эфир-гексан}]{\text{н-}C_4H_9Li} LiCH\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2 \xrightarrow[\text{эфир-гексан}]{R^1X}$$

$$\longrightarrow \begin{smallmatrix} R^1 \\ H \end{smallmatrix}\rangle C\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2 \xrightarrow[CH_3OH-H_2O]{HgCl_2} R^1CHO + HSCH_2CH_2CH_2SH$$

При повторном металлировании и алкилировании образуются симметричные или несимметричные кетоны:

$$R^1{-}CH\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2 \xrightarrow[\text{эфир-гексан}]{\text{н-}C_4H_9Li} \begin{smallmatrix} R^1 \\ Li \end{smallmatrix}\rangle C\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2 \xrightarrow[\text{эфир-гексан}]{R^2X}$$

$$\longrightarrow \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}\rangle C\langle \begin{smallmatrix} S-CH_2 \\ S-CH_2 \end{smallmatrix} \rangle CH_2 \xrightarrow[CH_3OH-H_2O \text{ или } CH_3CN-H_2O]{HgCl_2} R^1COR^2 + HS(CH_2)_3SH\ .$$

Своеобразие этой реакции заключается в том, что, превращая альдегид в циклический тиоацеталь, удается в конечном итоге алкилировать альдегид по карбонильному атому углерода с помощью электрофильного алкилирующего агента. Превращение электрофильного карбонильного углерода в нуклеофильный центр карбаниона 1,3-дитиана получило название «обращение полярности». Реакция проводится в исключительно мягких условиях и характеризуется высокими выходами конечных продуктов — альдегидов и кетонов:

$$CH_2\begin{matrix}S-CH_2\\ \\ S-CH_2\end{matrix}CH_2 \xrightarrow[2)\ CH_3(CH_2)_4Br]{1)\ C_4H_9Li} \text{2-}CH_3(CH_2)_4\text{-1,3-дитиан (92\%)} \xrightarrow[2)\ CH_3(CH_2)_4Br]{1)\ C_4H_9Li}$$

$$\longrightarrow \text{2,2-}(CH_3(CH_2)_4)_2\text{-1,3-дитиан} \xrightarrow[CH_3OH-H_2O]{HgCl_2} CH_3(CH_2)_4C(O)(CH_2)_4CH_3; \ (87\%)$$

$$\text{1,3-дитиан} \xrightarrow[2)\ Cl(CH_2)_3Br]{1)\ C_4H_9Li} Cl(CH_2)_3\text{-1,3-дитиан} \xrightarrow{C_4H_9Li}$$

$$\longrightarrow \text{спиро-циклобутан-1,3-дитиан} \xrightarrow[HOCH_2CH_2OH-H_2O]{HgCl_2} \text{циклобутанон} \ (50\%).$$

Карбанионы производных 1,3-дитиана выполняют роль нуклеофильного агента и во многих других реакциях. Так, например, они присоединяются к карбонильной группе ароматических альдегидов с образованием α-гидроксикетонов:

$$\text{2-}CH_3\text{-1,3-дитиан} \xrightarrow[2)\ C_6H_5CHO]{1)\ C_4H_9Li} \text{2-}CH_3\text{-2-}(C_6H_5CH(OH))\text{-1,3-дитиан} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3CN-H_2O]{HgCl_2} CH_3COCH(OH)C_6H_5 \ (90\%)$$

Раскрытие оксиранового кольца с помощью аниона 1,3-дитиана приводит к β-гидроксикетону:

$$н\text{-}C_4H_9\text{-1,3-дитиан} \xrightarrow[2)\ CH_3CH_2CH\overset{O}{-}CH_2]{1)\ C_4H_9Li} \text{2-}н\text{-}C_4H_9\text{-2-}(CH_3CH_2CH(OH)CH_2)\text{-1,3-дитиан} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3CN;\ H_2O]{HgCl_2} C_4H_9COCH_2CH(OH)CH_2CH_3$$

Алкилирование карбанионов 1,3-дитианов позволяет осуществить превращение альдегида в кетон. Для этого альдегид превращают в тиоацеталь, который металлируют *н*-бутиллитием и алкилируют литиевое производное 1,3-дитиана. Гидролиз тиокеталя водным раствором $HgCl_2$ приводит к образованию кетона:

$$C_6H_5CHO + HS(CH_2)_3SH \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5CH\begin{matrix} S-CH_2 \\ \quad CH_2 \\ S-CH_2 \end{matrix} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[2)\ CH_3CH_2Br]{1)\ C_4H_9Li;\ ТГФ} C_6H_5-\underset{CH_2CH_3}{C}\begin{matrix} S-CH_2 \\ \quad CH_2 \\ S-CH_2 \end{matrix} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3OH-H_2O]{HCl;\ HgCl_2} C_6H_5\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3 + HS(CH_2)_3SH.$$
(74%)

16.3.1.г. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА

Альдегиды и пространственно незатрудненные кетоны присоединяют цианистый водород с образованием циангидринов:

$$R\overset{O}{\overset{//}{C}}-H + HC{\equiv}N \rightleftharpoons \begin{matrix} H \quad OH \\ C \\ R \quad C{\equiv}N \end{matrix}$$

$$CH_3CH_2CH_2CHO + HCN \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{OH}{\underset{H}{C}}-CN$$
(75%)

$$CH_3COCH_3 + HCN \longrightarrow (CH_3)_2C\begin{matrix} OH \\ CN \end{matrix}$$
(78%)

$$\text{циклогексанон}{=}O + HCN \longrightarrow \text{циклогексан}\begin{matrix} OH \\ CN \end{matrix}$$
(60%)

Механизм этой реакции был установлен Лепуортом в 1904 г. Фактически это была первая органическая реакция, для которой был детально изучен механизм превращения. Лепуорт обнаружил, что реакция обратима, а скорость ее прямо пропорциональна

концентрации карбонильного соединения, цианистого водорода и основания. Цианистоводородная (синильная) кислота является слабой кислотой с $pK_a = 9{,}2$. Образующийся при ее депротонировании цианид-ион присоединяется к карбонильному углероду с образованием анионного интермедиата, протонирование которого приводит к циангидрину:

$$1)\ HCN + B^{\ominus} \underset{}{\overset{\text{быстро}}{\rightleftarrows}} HB + CN^{\ominus}.$$

$$2)\ R{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}H + \overset{\ominus}{C}{\equiv}N \overset{\text{медленно}}{\rightleftarrows} H\cdots\underset{R\ \ \underset{O^{\ominus}}{|}}{C}{-}C{\equiv}N$$

$$3)\ H{-}\overset{O^{\ominus}}{\underset{R}{C}}{-}C{\equiv}N + HB \overset{\text{быстро}}{\rightleftarrows} H\cdots\underset{R\ \ \underset{OH}{|}}{C}{-}CN + B^{\ominus}.$$

Зависимость скорости реакции от концентрации трех компонентов — альдегида, синильной кислоты и основания — указывает на то, что медленной, определяющей скорость всей реакции стадией является присоединение цианид-иона к карбонильной группе. В лабораторных условиях HCN получается при добавлении одного эквивалента минеральной кислоты к смеси карбонильного соединения и избытка цианида калия или натрия или при действии жидкого цианистого водорода (т. кип. = 26°C).

Исключительно удобным методом получения циангидринов является реакция карбонильных соединений с триметилсилилцианидом, в результате которой получается триметилсилиловые эфиры циангидринов. Эта реакция катализируется цианидом калия и дает прекрасные выходы силиловых эфиров циангидринов:

$$CH_3CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{HOH}]{(CH_3)_3SiCN;\ KCN} CH_3CH_2{-}\overset{O-Si(CH_3)_3}{\underset{CN}{C}}{-}CH_2CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{HF, KF}} CH_3CH_2\overset{OH}{\underset{CN}{C}}{-}CH_2CH_3 + (CH_3)_3SiF.\quad (90\%)$$

Триметилсилилцианид легко получается из триметилхлорсилана и цианида калия. Снятие триметилсилильной защитной группы осуществляется с помощью фторида калия.

В органическом синтезе циангидрины широко применяются для синтеза α, β-ненасыщенных соединений, α-гидроксикислот и α-аминокислот:

$$CH_3COCH_3 \xrightarrow{HCN} (CH_3)_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{-}CN \xrightarrow[CH_3OH]{H_2SO_4,\ t^\circ} CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}COOCH_3\ ;\quad (90\%)$$

$$C_6H_5CHO \xrightarrow{(CH_3)_3SiCN} C_6H_5\overset{OSi(CH_3)_3}{\underset{H}{C}}{-}CN \xrightarrow[H_2O]{HCl;\ 100^\circ C} C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCOOH.\quad (67\%)$$

Образование циангидринов является обратимой реакцией, и в присутствии сильного основания равновесие смещается в сторону исходных реагентов:

$$(CH_3)_2C(OH)CN \xrightarrow{OH^\ominus} CH_3COCH_3 + H_2O + CN^\ominus.$$

Восстановление цианогруппы циангидринов с помощью алюмогидрида лития приводит к β-аминоспиртам:

$$CH_3CH_2\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}}}{-}CN \xrightarrow[2)\ H_3O^\oplus,\ \text{эфир}]{1)\ LiAlH_4} CH_3CH_2\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}HCH_2NH_2\ .\quad (80\%)$$

Образование циангидринов из карбонильных соединений и синильной кислоты представляет интерес и в том отношении, что галогеноводороды не образуют стабильных аддуктов с альдегидами и кетонами. Для них равновесие смещено в сторону исходных реагентов.

16.3.1.д. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГИДРОСУЛЬФИТА НАТРИЯ

Гидросульфит натрия присоединяется к карбонильной группе с образованием α-гидроксипроизводных сульфокислот:

$$RC\overset{\nearrow O}{\underset{\searrow H}{}} + NaHSO_3 \overset{HOH}{\rightleftarrows} R\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}}}{-}SO_3Na\ .$$

Эта реакция является общей для альдегидов и метилкетонов. Высшие кетоны не присоединяют гидросульфит-ион из-за пространственных препятствий для нуклеофильной атаки этим нуклеофилом. Присоединение гидросульфита к карбонильной группе, подобно многим реакциям, обратимо, и для достижения удовлетворительного выхода продукта присоединения необходимо использовать большой избыток 40%-го водного раствора гидросульфита натрия:

$$CH_3CHO + NaHSO_3 \xrightleftharpoons{HOH} CH_3CH(OH)SO_3Na \quad (89\%)$$

$$CH_3COCH_3 + NaHSO_3 \xrightleftharpoons{HOH} (CH_3)_2C(OH){-}SO_3Na \quad (56\%)$$

Эта реакция часто используется для выделения альдегидов и метилкетонов из реакционной смеси, так как гидросульфитные производные представляют собой кристаллические вещества. Исходные карбонильные соединения могут быть легко регенерированы при обработке гидросульфитных аддуктов кислотой или основанием — карбонатом натрия. Поэтому гидросульфитные производные нередко используют для «консервации» альдегидов, чтобы предохранить их от окисления и альдольной конденсации. Гидросульфитные производные применяют и для получения циангидринов при взаимодействии их с цианидом калия:

$$Cl{-}C_6H_4{-}CHO \xrightarrow[HOH;\ 10\ ^\circ C]{NaHSO_3} Cl{-}C_6H_4{-}CH(OH){-}SO_3Na \xrightarrow[HOH]{KCN} Cl{-}C_6H_4{-}CH(OH){-}CN \quad (74\%)$$

16.3.1.е. РЕАКЦИИ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМИ. ДИАСТЕРЕОМЕРНЫЕ ПЕРЕХОДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

Взаимодействие магний- и литийорганических соединений с альдегидами и кетонами рассматривается в гл. 23. При присоединении реактивов Гриньяра или литийорганических соединений к формальдегиду получаются первичные спирты, та же самая ре-

Таблица 16.4

Синтез спиртов с помощью магнийорганических соединений

$$C_4H_9MgBr \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O;\ 0\,^{\circ}C]{\text{1) HCHO; эфир; 20 °C, 5 дней}} CH_3(CH_2)_3CH_2OH\ (92\%)$$

$$C_6H_{11}MgCl \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O;\ 0\,^{\circ}C]{\text{1) HCHO; эфир; 20°C, 5 дней}} C_6H_{11}CH_2OH\ (64\text{–}69\%)$$

$$(CH_3)_2CHMgBr \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O;\ 0\,^{\circ}C]{\text{1) } CH_3CHO\text{; эфир; 20°C, 24 часа}} CH_3\text{–}CH(CH_3)\text{–}CH(CH_3)\text{–}OH\ (54\%)$$

$$C_6H_5C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{эфир; 20°C}]{C_2H_5MgBr} C_6H_5C{\equiv}CMgBr \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O;\ 0\,^{\circ}C]{\text{1) } CH_3CH_2CH_2CHO\text{; эфир; 20°C}}$$

$$\longrightarrow C_6H_5C{\equiv}C\text{–}CH(OH)\text{–}CH_2CH_2CH_3\ (52\%)$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2MgBr \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O;\ 0\,^{\circ}C]{\text{1) } CH_3COCH_3\text{; эфир; 20°C, 24 часа}} CH_3CH_2CH_2CH_2C(OH)(CH_3)\text{–}CH_3\ (90\%)$$

$$C_6H_5MgBr \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O;\ 0\,^{\circ}C]{\text{1) } C_6H_5COC_6H_5\text{; эфир; 20°C}} (C_6H_5)_3COH\ (89\text{–}93\%)$$

акция с другими альдегидами и кетонами приводит к образованию вторичных и третичных спиртов соответственно (табл. 16.4).

Получение вторичных и третичных спиртов из магнийорганических соединений и альдегидов или кетонов часто осложняется побочными процессами енолизации и восстановления карбонильного соединения из-за пространственных препятствий присоединения по карбонильной группе (гл. 23), например:

$$(CH_3)_2CHMgBr + (CH_3)_2CHC({=}O)\text{–}CH(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{эфир; 20 °C}}$$

$$\longrightarrow \underset{(29\%)}{(CH_3)_2C{=}C(OMgBr)\text{–}CH(CH_3)_2} + \underset{(65\%)}{(CH_3)_2CH\text{–}CH(OMgBr)\text{–}CH(CH_3)_2}$$

$$(CH_3)_2CHCH_2MgBr + (CH_3)_2CHC(=O)—CH(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{эфир; 20 °C}}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2CH—C(OMgBr)(CH_2CH(CH_3)_2)—CH(CH_3)_2 + (CH_3)_2C=C(OMgBr)—CH(CH_3)_2 +$$

(8%) (11%)

$$+ (CH_3)_2CH—CH(OMgBr)—CH(CH_3)_2$$

(78%)

Осложнения, связанные с енолизацией и восстановлением, можно полностью устранить, если для присоединения к карбонильной группе использовать литийорганические соединения. В этом случае удается даже осуществить синтез третичных спиртов, содержащих одновременно три третичные алкильные группы при карбонильном атоме углерода:

$$(CH_3)_3CLi + (CH_3)_3C—C(=O)—C(CH_3)_3 \xrightarrow{\text{эфир; −78 °C}}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_3C—C(OLi)(C(CH_3)_3)—C(CH_3)_3 \xrightarrow{H_2O;\ 0\ °C} (CH_3)_3C—C(OH)(C(CH_3)_3)—C(CH_3)_3$$

(81%)

Рассмотрим стереохимию присоединения металлоорганических соединений к карбонильной группе. Реакции с участием ахиральных реагентов, приводящие к образованию продукта, содержащего один асимметрический атом углерода, всегда дают рацемическую смесь продуктов с равным содержанием двух энантиомеров. Этот вывод основывается на том, что переходные состояния, приводящие к двум энантиомерам, также должны быть энантиомерны. Энергии активации для образования обоих энантиомеров равны, поскольку переходное состояние для них характеризуется одинаковой энергией. В качестве примера приведем присоединение реактива Гриньяра к альдегидам, например, этилмагнийбромида к гептаналю, приводящее к рацемическому нонанолу-3:

$$CH_3(CH_2)_5CHO + CH_3CH_2MgBr \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{OH}}{CH_3(CH_2)_5\underset{|}{C}HCH_2CH_3} + \underset{\text{OH}}{CH_3(CH_2)_5\underset{|}{C}HC_2H_5}\ .$$

(*R*)-нонанол-3 (50%) (*S*)-нонанол-3 (50%)

Когда один из реагентов хирален, и в реакции создается новый хиральный центр (новый асимметрический атом углерода), два продукта представляют собой диастереомеры. В этом случае переходные состояния двух конкурирующих процессов также диастереомерны и, следовательно, обладают различной энергией (гл. 8, ч. 2). Так, например, в реакции присоединения метиллития к 2-метилциклопентанону два диастереомера получаются не в равном соотношении:

1) CH_3Li; 2) $H_3O^{\oplus}$

(90%) (1*R*; 2*S*)-1, 2-диметилциклопентанол + (10%) (1*S*; 2*S*)-1, 2-диметилциклопентанол

Преобладающий (1*R*; 2*S*)-диастереомер получается в результате атаки нуклеофила по карбонильной группе кетона со стороны, противоположной метильной группе при соседнем атоме углерода. Второй, (1*S*; 2*S*)-диастереомер получается, когда метиллитий присоединяется с той же стороны, где расположена метильная группа при С—2. Очевидно, что это создает значительные стерические препятствия для присоединения нуклеофильного реагента, поэтому (1*S*; 2*S*)-диастереомер образуется в меньшем количестве. На рис. 16.2 приведены энергетические профили образования двух диастереомеров в результате нуклеофильного присоединения CH_3Li к хиральному альдегиду. Исходное состояние для двух конкурирующих реакций характеризуется одинаковой энергией для (*R*)- и (*S*)-энантиомеров альдегида, тогда как переходные состояния диастереомерны и, следовательно, различны по энергии. Это означает, что энергия активации для двух конкурирующих реакций также различна и два диастереомера — (1*R*; 2*S*) и (1*S*; 2*S*) — образуются в неравном количестве. В продуктах реакции преобладающим будет диастереомер, получающийся в результате атаки нуклеофильного агента с пространственно менее затрудненной стороны. Те же самые рассуждения справедливы и для любой другой реакции нуклеофильного присоединения к хиральному альдегиду или кетону (гл. 8, ч. 2).

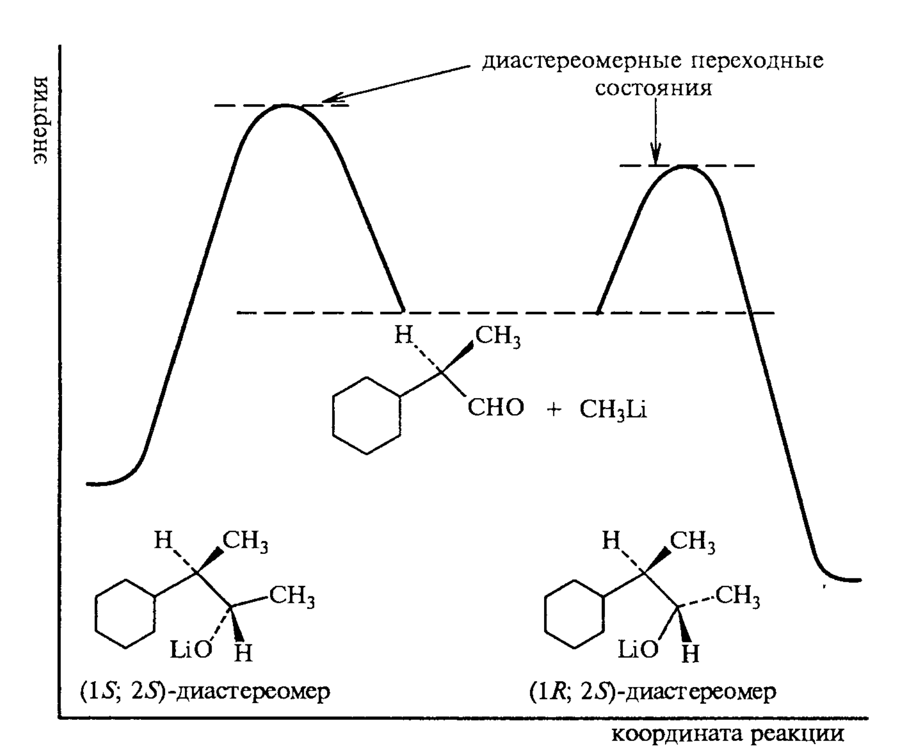


Рис.16.2. Энергетическая диаграмма для образования двух диастереомеров при присоединении метиллития к хиральному альдегиду

16.3.1.ж. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ. ПОЛУЧЕНИЕ ИМИНОВ И ЕНАМИНОВ

Классическим примером нуклеофильного присоединения по карбонильной группе являются реакции альдегидов и кетонов с первичными и вторичными аминами. Конечными продуктами реакции в случае первичных аминов являются имины (основания Шиффа), а для вторичных аминов — енамины (енамин — ненасыщенный амин). Если исходить только из строения продуктов, эти реакции следует считать совершенно разными, поскольку в иминах двойная связь связывает азот и углерод, а в енаминах два атома углерода:

$$\text{имин (основание Шиффа)} \xleftarrow{RNH_2} \text{карбонильное соединение} \xrightarrow{R_2NH} \text{енамин}$$

имин (основание Шиффа) — енамин

На самом деле, обе реакции по существу совершенно аналогичны, так как механизм процесса в обоих случаях один и тот же. Имины и енамины образуются в результате обратимого кислотно-катализируемого процесса нуклеофильного присоединения по карбонильной группе. В первой стадии реакции присоединения первичного амина образуется диполярный тетраэдрический интермедиат, который стабилизируется в результате переноса протона от азота к кислороду с образованием нейтрального полуаминаля (карбиноламина). Карбиноламин далее протонируется по атому кислорода. Отщепление воды от протонированной формы приводит к иминиевому катиону, который стабилизируется в результате отщепления протона в конечный продукт — альдимин или кетимин:

$$R^1R^2C{=}O + R^3NH_2 \rightleftharpoons R^1R^2C(O^{\ominus})(\overset{\oplus}{N}H_2R^3) \rightleftharpoons R^1R^2C(OH)(NHR^3) \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}$$

карбиноламин (полуаминаль)

$$\rightleftharpoons R^1R^2C(\overset{\oplus}{O}H_2)(NHR^3) \overset{-H_2O}{\rightleftharpoons} R^1R^2C{=}\overset{\oplus}{N}HR^3 \rightleftharpoons R^1R^2C{=}NR^3 + H^{\oplus}$$

катион иминия — имин

В качестве примеров приведем получение иминов уксусного альдегида и ацетона соответственно с бутиламином и циклогексиламином:

$$1)\ CH_3CHO + H_2N(CH_2)_3CH_3 \xrightarrow[C_6H_6]{CH_3COOH} CH_3CH{=}N(CH_2)_3CH_3 + H_2O \quad (83\%)$$

$$2)\ CH_3COCH_3 + H_2N\text{-}C_6H_{11} \xrightarrow[C_6H_6]{CH_3COOH} CH_3C(CH_3){=}N\text{-}C_6H_{11} + H_2O \quad (95\%)$$

Некоторые производные 1,2-диаминоэтана являются качественными реагентами на альдегиды. N,N′-дифенил-1,2-диаминоэтан при взаимодействии с альдегидами образует имидазолины — циклические аминали, которые могут быть использованы для идентификации альдегидов:

$$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ | \\ CH_2-NH \\ | \\ CH_2-NH \\ | \\ C_6H_5 \end{array} + \begin{array}{c} O \\ \| \\ H-C-R \end{array} \xrightarrow[CH_3OH;\ H^{\oplus}]{} \begin{array}{c} C_6H_5 \\ | \\ CH_2-N \\ | \quad\quad \rangle CHR \\ CH_2-N \\ | \\ C_6H_5 \end{array} + H_2O$$

Енамины получаются подобным же образом из вторичных аминов. Единственное различие заключается в том, что иминиевая соль в этом случае не может стабилизироваться отщеплением протона от атома азота. Вместо этого протон отщепляется от соседнего атома углерода с образованием нейтрального соединения — енамина:

$$\begin{array}{c} H \quad O \\ | \quad \| \\ -C-C- \\ / \ \backslash \end{array} + R-\ddot{N}-H \atop R \rightleftharpoons \left[\begin{array}{c} O^{\ominus} \\ | \\ H-C-C-\overset{\oplus}{N}H-R \\ \quad\quad R \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} OH \\ | \\ H-C-C-\ddot{N}-R \\ \quad\quad R \end{array} \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} \begin{array}{c} \overset{\oplus}{O}H_2 \\ | \\ H-C-C-\ddot{N}-R \\ \quad\quad R \end{array} \right] \rightleftharpoons$$

карбиноламин

$$\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons} \begin{array}{c} H \\ | \\ -C-C= \overset{\oplus}{N}-R \\ \quad\quad\quad R \end{array} \overset{-H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} \rangle C{=}C\langle^{\ddot{N}R_2} + H^{\oplus}$$

катион иминия — енамин

Енамины получаются из альдегидов или кетонов и вторичных аминов с удовлетворительными выходами только при азеотропной отгонке воды с толуолом, что позволяет сместить равновесие в желаемую сторону. В качестве вторичных аминов используют пяти- и шестичленные амины — пирролидин, пиперидин или морфолин:

1) циклогексанон + морфолин $\xrightarrow[110\ ^\circ C;\ толуол;\ 1\ ч]{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H}$ 1-морфолиноциклогексен (70%) $+ H_2O$

морфолин

2) $CH_3CH_2COCH_2CH_3$ + пирролидин $\xrightarrow[110\ ^\circ C;\ толуол]{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H}$ $CH_3CH{=}C(NC_4H_8)CH_2CH_3$ (90%) $+ H_2O$

пирролидин

3) $2\ R_2NH \xrightarrow{(CH_3)_3SiCl} R_2N-Si(CH_3)_3 + R_2\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus}$

$$R_2N{-}Si(CH_3)_3 + R^1CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R^3 \xrightarrow{CH_2Cl_2} R^1CH{=}\underset{NR_2}{\underset{|}{C}}R^3 + (CH_3)_3Si{-}O{-}Si(CH_3)_3$$

В усовершенствованном методе получения енаминов исходят из триметилсилильного производного вторичного амина. Атом кремния обладает значительно большим сродством к кислороду, чем к азоту, что позволяет в мягких условиях получать енамины из $(CH_3)_3SiNR_2$ и кетонов.

Подробное изучение механизма обнаружило сильную зависимость скорости образования имина от pH среды. Скорость реакции резко снижается в области высоких (pH > 9) и низких (pH < 1) значений pH, достигая максимума обычно в интервале pH ~3–5, т.е. в области слабой кислотности. Эту зависимость можно объяснить, если рассмотреть влияние pH на каждую стадию процесса. Кислота необходима для протонирования карбиноламина и дальнейшего его превращения в иминиевый катион. Поэтому эта стадия полностью подавляется в области высоких значений pH. С другой стороны, в области низких pH, меньших единицы, амин и некоторые другие азотистые нуклеофилы (NH_2OH; $NH_2{-}NH_2$ и др.) протонируются с образованием соли аммония, которая не способна присоединяться по карбонильной группе, так как лишена свойств нуклеофильного агента. Интервал pH в диапазоне от 3 до 5 обычно является разумным компромиссом между этими двумя противоположными тенденциями, причем для каждого азотистого нуклеофила существует свой оптимальный диапазон значений pH, при котором скорость реакции максимальна. На рис. 16.3 в качестве иллюстрации представлена

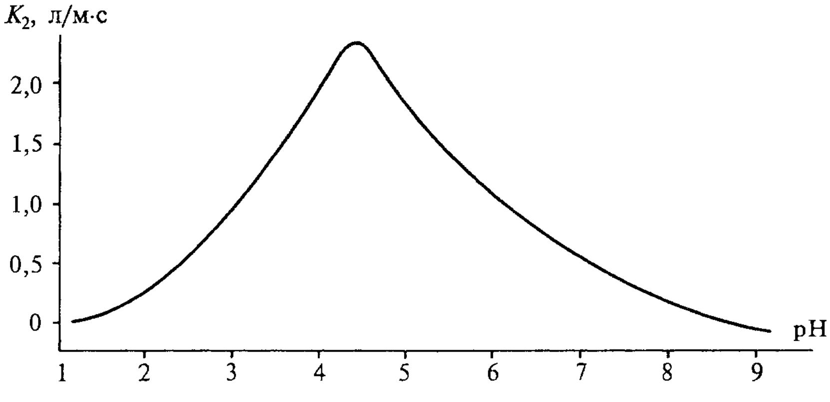


Рис.16.3. Зависимость скорости образования оксима ацетона от pH

зависимость скорости реакции образования оксима ацетона из ацетона и гидроксиламина от pH среды:

$$CH_3COCH_3 + NH_2OH \xrightarrow[H_2O]{25^\circ C} CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}NOH + H_2O\ .$$

Соединения, образующиеся в результате взаимодействия альдегида или кетона с гидроксиламином, гидразином, фенилгидразином, 2,4-динитрофенилгидразином, *п*-нитрофенилгидразином, семикарбазидом и тиосемикарбазидом, следует рассматривать как производные иминов. Большинство из них представляют собой кристаллические вещества, обладающие четкой температурой плавления. Эти производные используются для идентификации альдегидов и кетонов:

$$C_6H_{10}{=}O + NH_2OH \longrightarrow C_6H_{10}{=}N{-}OH$$

$$C_6H_5{-}CHO + NH_2CONHNH_2 \longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}N{-}NHCONH_2$$

$$Cl{-}C_6H_4{-}CHO + NH_2{-}NH_2 \longrightarrow Cl{-}C_6H_4{-}CH{=}N{-}NH_2$$

$$C_6H_5COCH_3 + O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}NH{-}NH_2 \longrightarrow C_6H_5\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2){-}NO_2$$

Гидразоны альдегидов и кетонов широко используются в органическом синтезе для превращения карбонильной группы C=O в метиленовую группу. Эта реакция была открыта в 1911 г. независимо Н.М. Кижнером в России и Л. Вольфом в Германии. Они обнаружили, что при нагревании с твердой KOH гидразоны разлагаются с выделением азота, образуя алканы. Метод Кижнера—Вольфа был модифицирован таким образом, что щелочное разложение гидразонов стали выполнять в высококипящих протонных растворителях — диэтиленгликоле (т. кип. = 245°C) или триэтиленгликоле (т. кип. = 287°C):

$$\text{фурфурол (2-CHO)} \xrightarrow[2)\ KOH;\ HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH;\ 200\,^\circ C]{1)\ NH_2{-}NH_2\cdot H_2O} \text{2-метилфуран (2-}CH_3\text{)}\ (60\%)$$

$$\xrightarrow[\text{2) KOH; }HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH\text{; 240 °C}]{\text{1) }NH_2{-}NH_2 \cdot H_2O}$$

бицикло-[3, 3]-октанон-2 (90%) бицикло-[3, 3]-октан

$$\xrightarrow[\text{2) KOH; }HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH\text{; 210–230 °C}]{\text{1) }NH_2{-}NH_2 \cdot H_2O}$$

CH_3 … CH_3

(69%)

В реакции Кижнера—Вольфа первоначально образуется анион гидразона, который при протонировании превращается в азосоединение. Анион гидразона представляет собой азотистый аналог аллил-аниона и енолят-иона (см. гл. 17, ч. 3) и проявляет поэтому свойства типичного амбидентного аниона, который при протонировании водой образует азосоединение. Азосоединение далее подвергается депротонированию под действием гидроксид-иона с последующим одновременным отщеплением молекулы азота и протонированием по атому углерода:

$$R^1{-}C(=N{-}NH_2){-}R^2 \underset{H_2O}{\overset{OH^\ominus}{\rightleftarrows}} R^1{-}C(=N{-}\ddot{N}^\ominus{-}H){-}R^2 \underset{OH^\ominus}{\overset{H_2O}{\rightleftarrows}} R^1{-}C(N{=}\ddot{N}H)(R^2)H \rightleftarrows$$

$$\underset{H_2O}{\overset{OH^\ominus}{\rightleftarrows}} R^1{-}C(N{=}\ddot{N}^\ominus)(R^2)H \xrightarrow[-N\equiv N]{H_2O} R^1{-}CH(R^2){-}H + OH^\ominus + N_2\,.$$

16.3.2. РЕАКЦИЯ ВИТТИГА

Реакция, открытая Г. Виттигом в 1954 г., остается лучшим современным методом региоспецифического синтеза алкенов со строго определенным положением двойной связи. Ее отличительная особенность заключается в полном отсутствии в продуктах реакции изомерных олефинов с другим положением двойной связи. Это составляет принципиальное отличие данного метода от других процессов, где двойная связь создается в результате β-элиминирования.

Реакция Виттига заключается во взаимодействии альдегида или кетона с илидами фосфора, приводящим к образованию алкена и окиси фосфина:

$$\underset{\text{кетон}}{R^1R^2C{=}O} + \underset{\text{илид фосфора (фосфоран)}}{(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}H{-}R^3} \xrightarrow[\text{или ТГФ}]{\text{эфир}} \underset{\text{алкен}}{R^1R^2C{=}CHR^3} + \underset{\text{окись трифенилфосфина}}{(C_6H_5)_3P{=}O}.$$

Алкилгалогениды реагируют с трифенилфосфином, образуя соли трифенилалкилфосфония:

$$RCH_2Br + (C_6H_5)_3P \longrightarrow \underset{(70-100\%)}{(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_2RBr^{\ominus}}$$

Нуклеофильное замещение под действием пространственно затрудненного мягкого нуклеофильного агента $(C_6H_5)_3P$ легко осуществляется для первичных и вторичных, но не третичных алкилгалогенидов. Илид фосфора получается при депротонировании четвертичной соли фосфония $(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-CH_2R\ X^-$. Фосфониевые соли относятся к слабым C—H-кислотам, и для их депротонирования необходимо использовать сильные основания: амид и гидрид натрия; бис(триметилсилил)амид натрия — $(Me_3Si)_2NNa$; *н*-бутиллитий и др. Образующиеся при этом нейтральные фосфорорганические соединения называются илидами, или фосфоранами:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_2R\ X^{\ominus} \xrightarrow[\text{эфир; }-78^\circ C]{н\text{-}C_4H_9Li} (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}HR + LiX + C_4H_{10}.$$

В течение длительного времени шла дискуссия о строении фосфоранов, для которых были предложены бетаиновая илидная форма, а также иленовая форма $(C_6H_5)_3P{=}CHR$. Иленовая структура подразумевает заполнение пустой *d*-орбитали фосфора за счет соседнего карбанионного центра. Квантово-механические расчеты, однако, определенно указывают на илидное строение фосфоранов, где *d*-орбитали не принимают существенного участия в распределении заряда. Реакция Виттига чрезвычайно широко применяется для получения замещенных при двойной связи алкенов:

$$C_6H_{10}{=}O + (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3\ Br^{\ominus} \xrightarrow[\text{ДМСО}]{NaH} \underset{(86\%)}{C_6H_{10}{=}CH_2} + (C_6H_5)_3P{=}O;$$

$$o\text{-}C_6H_4(CHO)_2 + 2(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3\,Br^{\ominus} \xrightarrow[\text{эфир}]{NaNH_2} o\text{-}C_6H_4(CH{=}CH_2)_2\ (75\%) + 2(C_6H_5)_3P{=}O;$$

$$HC{\equiv}C{-}CHO + C_{12}H_{25}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus} \xrightarrow[\text{ТГФ};\ -30\,^{\circ}C]{NaN[Si(CH_3)_3]_2}$$

$$\longrightarrow HC{\equiv}C{-}CH{=}CH{-}C_{11}H_{23}\ (81\%) + (C_6H_5)_3P{=}O;$$

$$\text{циклогексанон}{=}O + (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\text{циклопропил}\,Br^{\ominus} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{C_6H_5Li} \text{циклогексилиденциклопропан}\ (45\%) + (C_6H_5)_3PO.$$

Олефинирование по Виттигу нашло разнообразное применение в синтезе витаминов групп A и D, полиеновых, полиениновых соединений, душистых веществ, феромонов и других биологически активных соединений. В качестве примера приведем синтез бомбикола — феромона тутового шелкопряда, представляющего собой сопряженный диеновый спирт: 10E,12Z-гексадекадиен-1-ол. Для получения этого феромона метиловый эфир 12-формилдека-10E-еновой кислоты конденсируют при −20°C с илидом, полученным из *н*-бутилтрифенилфосфонийбромида действием бис-(триметилсилил)амида натрия в ТГФ с образованием E,Z-сопряженного диенового сложного эфира, который восстанавливают с помощью алюмогидрида лития в бомбикол с общим выходом 45%:

$$\underset{E\text{-}}{CH_3OOC(CH_2)_8CH{=}CHCHO} \xrightarrow[Na^{\oplus}N[Si(CH_3)_3]_2^{\ominus};\ \text{ТГФ};\ -20\,^{\circ}C]{CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{\oplus}{P}Ph_3Br^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \underset{Z\text{-}\qquad\qquad E\text{-}}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH{-}CH{=}CH(CH_2)_8COOCH_3} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{эфир}}$$

$$\longrightarrow \underset{Z\text{-}\qquad\qquad E\text{-}}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH{-}CH{=}CH(CH_2)_8CH_2OH};$$

10E-12Z-гексадекадиен-1-ол (бомбикол)

Реакция Виттига используется и в химической промышленности. Известная фирма BASF (ФРГ) запатентовала синтез витамина A_1, ключевой стадией которого является олефинирование по Виттигу:

$$\xrightarrow[CH_3OH]{CH_3ONa}$$

$$\xrightarrow{O=CH-C(CH_3)=CHCH_2O-C(=O)CH_3}$$

$$\xrightarrow[H_2O]{HO^{\ominus}}$$

витамин A_1

Механизм и стереохимия реакции Виттига. В настоящее время существуют две альтернативные точки зрения на механизм этой реакции. В соответствии с механизмом, предложенным самим Виттигом, на первой стадии в результате обратимого нуклеофильного присоединения илида по карбонильному атому углерода образуется диполярный интермедиат, называемый бетаином. Далее бетаин после координации карбонильного кислорода по атому фосфора превращается в оксафосфетан. Оксафосфетаны нестабильны в растворе даже при низкой температуре. Уже при −20°C и выше они подвергаются *цис*-элиминированию с образованием алкена и окиси трифенилфосфина:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}HR^1 + R^2COR^3 \rightleftarrows R^2(R^3)C(O^{\ominus})-CHR^1-\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3 \rightleftarrows$$

бетаин

$$\rightleftarrows R^2(R^3)C\!-\!CHR^1 \;(\text{цикл } O-P(C_6H_5)_3) \longrightarrow (C_6H_5)_3P=O + R^2(R^3)C=CHR^1.$$

оксафосфетан

Факторы, контролирующие конфигурацию образующегося алкена, можно рассмотреть в рамках этого механизма. Поскольку последняя стадия представляет собой *син*-элиминирование, стереохимия образующегося в первой стадии бетаинового интермедиата сохраняется и в четырехцентровом переходном состоянии элиминирования и определяет конфигурацию алкена. Поэтому *цис*-алкен получается при распаде *эритро*-бетаина, а *транс*-изомер — при разложении *трео*-бетаина:

$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}HR^1 + R^2CHO \rightleftharpoons$ *эритро*-бетаин + *трео*-бетаин

эритро-бетаин: $(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}$, $O^{\ominus}$, H, R^2, H, R^1

трео-бетаин: $(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}$, $O^{\ominus}$, R^2, H, H, R^1

син-элиминирование

$(C_6H_5)_3P{=}O$ + $R^1(H)C{=}C(H)R^2$ *цис*-(Z)-алкен; $R^1(H)C{=}C(R^2)H$ *транс*-(E)-алкен

Если отщепление $(C_6H_5)_3P{=}O$ происходит быстрее, чем образование *эритро*- и *трео*-форм бетаина, то конфигурация алкена определяется только соотношением констант скорости образования стереоизомерных бетаинов. Это случай так называемого кинетического контроля реакции, когда первая стадия является лимитирующей. Если образование бетаинов является быстрым обратимым процессом, а медленной, лимитирующей скорость стадией является отщепление $(C_6H_5)_3P{=}O$, два бетаина находятся в равновесии с исходными реагентами, и соотношение *цис*- и *транс*-алкенов зависит от относительной термодинамической стабильности *эритро*- и *трео*-бетаинов. В этом случае реакция подчиняется термодинамическому контролю. Когда бетаины находятся в равновесии с исходным илидом, обычно преимущественно образуется более стабильный *транс*-алкен из более стабильного *трео*-бетаина, поскольку переходное состояние, приводящее к *цис*-алкену, имеет более высокую энергию активации, чем переходное состояние, приводящее к *транс*-алкену. Высокое соотношение *транс*-/*цис*-алкенов характерно для илидов фосфора, содержащих электроноакцепторные заместители: карбалкоксильную, ацильную или циано-группы. Это связано с тем, что такие илиды обладают достаточно высокой стабильностью вследствие

делокализации отрицательного заряда по карбонильной или циано-группе. Обратимый распад бетаинов на исходные реагенты облегчается в случае стабильных илидов, тогда как скорость второй стадии, напротив, значительно снижается.

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\underset{H}{\overset{\ominus}{C}}-COOC_2H_5 + C_2H_5CHO \xrightarrow[6\ ч,\ 80^\circ C]{C_6H_6} \underset{H}{\overset{H_5C_2}{}}\!C{=}C\!\underset{COOC_2H_5}{\overset{H}{}}$$

(49%)

Кинетический контроль в реакции Виттига соблюдается для нестабильных илидов, содержащих электронодонорные группировки в илиде. В этом случае при использовании в качестве депротонирующего агента пространственно-затрудненных оснований, таких как бис(триметилсилил)амид натрия или калия в ТГФ удается направить реакцию в сторону *цис*-алкена, и в некоторых случаях стереохимическая чистота алкена достигает 95—97%:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_2R^1\ X^{\ominus} + R^2CHO \xrightarrow[ТГФ;\ -10-(-30^\circ C)]{[(CH_3)_3Si]_2\overset{\ominus}{N}\overset{\oplus}{Na}} \underset{H}{\overset{R^1}{}}\!C{=}C\!\underset{H}{\overset{R^2}{}} + (C_6H_5)_3P{=}O$$

Z-изомер

Стереохимию реакции Виттига можно полностью обратить в присутствии солей лития, если в качестве депротонирующего агента применять *н*-бутиллитий. Получение бетаина в этом случае проводят при возможно более низкой температуре −25−(−80)°С в присутствии бромида или йодида лития. Роль катиона, по-видимому, сводится к его координации по кислородному аниону в бетаине, что резко замедляет разложение бетаина на алкен и $(C_6H_5)_3P{=}O$. Затем бетаиновый интермедиат обрабатывается еще одним эквивалентом *н*-бутиллития или фениллития с целью получения нового илида:

$$Li^{\oplus}O^{\ominus}-CH(R)-CH(R^1)-\overset{\oplus}{P}Ph_3 \xrightarrow[-50^\circ C]{PhLi} Li^{\oplus}O^{\ominus}-CH(R)-\overset{\ominus}{C}(R^1)-\overset{\oplus}{P}Ph_3 \xrightarrow{(CH_3)_3C-OH} \overset{\ominus}{O}-CH(R)-CH(R^1)-\overset{\oplus}{P}Ph_3$$

эритро-бетаин *трео*-бетаин

Протонирование промежуточного интермедиата после введения в реакционную смесь небольшого количества трет-бутанола в качестве протонирующего агента приводит к образованию более стабильного *трео*-бетаина, при разложении которого получается алкен *транс*-конфигурации. Соотношение *транс-/цис*-изомеров алкенов в этом случае достигает 95 : 5 и даже 97 : 3. Этот механизм удовлетворительно описывает стереохимию реакции в присутствии литиевых солей и двух эквивалентов бутиллития как основания, однако он не дает рационального объяснения высокой Z-стереоселективности той же реакции при использовании в качестве основания бис(триметилсилил)амида натрия.

В альтернативном механизме реакции Виттига взаимодействие карбонильного соединений с илидом фосфора М. Шлоссер рассматривает как циклоприсоединение двух диполей, приводящее к образованию оксафосфетана (I) с Z-конфигурацией заместителей R^1 и R^2:

$$R^1\overset{\ominus}{C}H\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3 + R^2CHO \longrightarrow R^2HC{-}O{-}P(C_6H_5)_3{-}CHR^1 \longrightarrow R^2HC{-}CHR^1{-}P(C_6H_5)_3{-}O \longrightarrow$$

оксафосфетан I   оксафосфетан II

$$\longrightarrow R^2HC(O^{-})\text{—}\overset{\ominus}{C}HR^1\text{—}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3 \longrightarrow R^2HC(O^{-})\text{—}\overset{\ominus}{C}HR^1\text{—}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3$$

эритро-бетаин   *трео*-бетаин

$$R^2HC{=}CHR^1 \qquad R^2HC{=}CHR^1$$

цис-алкен   *транс*-алкен

Псевдовращение лигандов в оксафосфетане I приводит к оксафосфетану II, в котором связь С—Р занимает апикальное положение в тригональной бипирамиде пентакоординационного фосфора. При разрыве связи С—Р в оксафосфетане II образуется *эритро*-бетаин. Если R^1 — электронодонорный заместитель, время жизни *эритро*-бетаина мало и отщепление $(C_6H_5)_3PO$ с образованием *цис*-алкена происходит быстрее, чем изомеризация в *трео*-бетаин. Электроноакцепторные заместители R^1 увеличивают

время жизни бетаина, способствуя его изомеризации при вращении вокруг связи С—С в термодинамически более стабильный *трео*-бетаин, из которого образуется *транс*-алкен (термодинамический контроль). Экспериментально в реакции Виттига в качестве промежуточных частиц удалось зафиксировать оксафосфетан. Нетрудно заметить, что оба механизма различаются только последовательностью стадий образования бетаинов и оксафосфетана, оставляя неизменным получение *цис*-алкена из *эритро*-бетаина и *транс*-алкена из *трео*-бетаина.

Важной в синтетическом отношении модификацией реакции Виттига является метод, предложенный Хорнером. Вместо фосфониевых солей для получения алкенов можно применять фосфонаты. Получение и применение фосфонатов иллюстрируется следующими примерами:

$$1)\ R^1CH_2X + \underset{\text{триэтилфосфит}}{P(OCH_2CH_3)_3} \longrightarrow \underset{\text{фосфонат}}{R^1CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)_2} + CH_3CH_2X\,.$$

$$2)\ R^1CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)_2 \overset{B^{\ominus}}{\rightleftharpoons} R^1\overset{\ominus}{C}HP(=O)(OCH_2CH_3)_2 + BH\,.$$

$$3)\ R^1\overset{\ominus}{C}HP(=O)(OCH_2CH_3)_2 + R^2CHO \longrightarrow R^1CH(P(=O)(OCH_2CH_3)_2)-CH(O^{\ominus})R^2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\textit{транс}\text{-алкен}}{R^1(H)C{=}C(H)R^2} + (CH_3CH_2O)_2P(=O)O^{\ominus}\,.$$

Эта модификация применима, когда R^1 является фенильной, ацильной или карбалкоксильной группой, способствующей стабилизации карбанионного центра. Продуктом реакции в этом случае оказывается *транс*-алкен:

$$(C_2H_5O)_2P(=O)CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{2) циклогексанон; ДМЭ}]{\text{1) NaH; ДМЭ}} \underset{(70\%)}{C_6H_{10}{=}CH{-}COOC_2H_5} +$$

$$+ (C_2H_5O)_2P(=O)-O^{\ominus}$$

Образованию *транс*-изомера благоприятствуют те же факторы, что и в обычном варианте реакции Виттига: стабилизированный за счет делокализации заряда фосфатный карбанион обратимо присоединяется к карбонильной группе альдегида или кетона; образованию *транс*-алкена способствует отсутствие стерических затруднений при *син*-элиминировании из *трео*-бетаина:

$$CH_2{=}CH{-}CHO + (C_2H_5O)_2P(O){-}CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5ONa}$$

$$\longrightarrow \underset{(66\%)}{CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}COOC_2H_5}\ (\textit{транс}) + (C_2H_5O)_2P(=O)O^{\ominus}$$

Для наиболее употребимого реагента в методе Хорнера триэтилфосфоноацетата $(C_2H_5O)_2P(O)CH_2COOC_2H_5$ $pK_a = 15$. Это означает, что для депротонирования можно использовать такие основания, как $C_2H_5O^-$ и др., однако в апротонной среде обычно используют гидрид натрия:

$$(C_2H_5O)_2P(O){-}CH_2CN \xrightarrow[2)\ CH_3O{-}C_6H_4{-}CHO]{1)\ NaH;\ C_6H_6} \underset{(88\%)}{CH_3O{-}C_6H_4{-}CH{=}CH{-}CN}\ .$$

16.3.3. ОБРАЗОВАНИЕ ОКСИРАНОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИЛИДАМИ СЕРЫ

В то время как илиды фосфора при взаимодействии с альдегидами и кетонами образуют алкены, илиды серы в реакции с карбонильными соединениями дают оксираны (эпоксиды). Илиды серы получаются в результате депротонирования сульфониевых солей под действием сильных оснований, таких как *н*-бутиллитий или димсилнатрий:

$$1)\ (CH_3)_3\overset{\oplus}{S}\overset{\ominus}{I} + \textit{н-}C_4H_9Li \xrightarrow[\text{ТГФ; } -20\,^{\circ}C]{} \underset{\text{илид серы}}{(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}{-}\overset{\ominus}{C}H_2} + LiI + C_4H_{10}\ .$$

$$2)\ (CH_3)_2S{\rightarrow}O + NaH \xrightarrow[\text{ДМСО; } 40{-}50\,^{\circ}C]{} \underset{\text{димсилнатрий}}{\overset{\oplus}{Na}\overset{\ominus}{C}H_2\overset{O\uparrow}{S}CH_3} + H_2\ .$$

$$3)\ (CH_3)_3\overset{\oplus}{S}\overset{\ominus}{Br} + \overset{\oplus}{Na}\overset{\ominus}{C}H_2\overset{O\uparrow}{S}CH_3 \xrightarrow[\text{ДМСО–ТГФ; } -10^\circ C]{} (CH_3)_2\overset{\oplus}{S}-\overset{\ominus}{C}H_2 + NaBr + CH_3\underset{\downarrow O}{S}CH_3 .$$

Илиды серы, как и илиды фосфора, при взаимодействии с карбонильными соединениями первоначально образуют бетаины в результате нуклеофильного присоединения к карбонильному углероду. Однако в отличие от фосфорных бетаинов сернистый бетаин стабилизируется за счет внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома кислорода по атому углерода бетаина с замыканием трехчленного цикла. Такое различие становится понятным, если принять во внимание, что в S_N2-реакциях диметилсульфид в отличие от трифенилфосфина является хорошей уходящей группой:

$$R^1COR^2 + (CH_3)_2\overset{\oplus}{S}\overset{\ominus}{C}H_2 \longrightarrow \left[R^1R^2C(\overset{\ominus}{O}{:})-CH_2-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \right] \longrightarrow R^1R^2C\underset{O}{\diagdown\diagup}CH_2 + (CH_3)_2S$$

(75–95%)

Таким образом, по отношению к карбонильной группе илиды серы формально выполняют роль агента-переносчика метиленовой группы:

$$1)\ C_6H_5CHO + \overset{\ominus}{C}H_2-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{ДМСО}]{} C_6H_5-\underset{H}{C}H\underset{O}{\diagdown\diagup}CH_2 + (CH_3)_2S \quad (75\%)$$

$$2)\ \text{циклогептанон} + \overset{\ominus}{C}H_2-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{ДМСО–ТГФ}]{} \text{спиро-эпоксид } (H_2C-O) + (CH_3)_2S \quad (97\%)$$

$$3)\ \text{циклогексанон}{=}O + \overset{\ominus}{C}H_2-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{ТГФ; } 0-20\ ^\circ C]{} \text{спиро-эпоксид } (CH_2-O) + (CH_3)_2S \quad (82\%)$$

Вместо илидов серы можно использовать илиды сульфоксидов. Метилид диметилсульфоксония $\overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{S}(O)(CH_3)_2$ реагирует с альдегидами и кетонами подобно метилиду диметилсульфония:

$$(CH_3)_2S\rightarrow O + CH_3I \longrightarrow (CH_3)_2-\overset{\oplus}{S}(\rightarrow O)-CH_3\ \overset{\ominus}{I}\ .$$

$$(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}(\rightarrow O)-CH_3I^{\ominus} + NaH \xrightarrow[\text{ДМСО}]{} (CH_3)_2\overset{\oplus}{S}(\rightarrow O)-\overset{\ominus}{C}H_2 + NaI + H_2\ .$$

$$(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}(\rightarrow O)-\overset{\ominus}{C}H_2 + O{=}C_6H_{10} \longrightarrow C_6H_{10}\!<\!\underset{CH_2}{\overset{O}{|}} + (CH_3)_2S\rightarrow O$$

(75%)

16.3.4. СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ К α,β-НЕНАСЫЩЕННЫМ АЛЬДЕГИДАМ И КЕТОНАМ

Присоединение нуклеофильных агентов к α, β-ненасыщенным карбонильным соединениям может протекать не только по карбонильной группе, но и в положение 1,4 сопряженной системы. Возможность 1,4-присоединения следует из рассмотрения формулы α, β-ненасыщенного соединения:

$$\overset{1}{O}{=}\overset{2}{C}<-\overset{3}{C}{=}\overset{4}{C}< \quad \longleftrightarrow \quad \overset{\ominus}{O}-C{=}C-\overset{\oplus}{C}<$$

Эти формулы отражают высокую степень разделения зарядов между концевыми атомами этой сопряженной системы, поэтому 1,4-присоединение носит название сопряженного присоединения. Для многих агентов 1,2- и 1,4-присоединение конкурируют между собой, хотя в некоторых случаях наблюдается региоселективное присоединение по карбонильной группе, или сопряженное присоединение. В общем виде 1,2- и 1,4-присоединение к α, β-енонам может быть выражено следующим образом:

$$O{=}C<-C{=}C< + H^{+\delta}Y^{-\delta} \xrightarrow{\text{1, 2-присоединение}} \underset{}{\overset{Y\quad OH}{>C<}}-C{=}C<$$

$$\text{енон} + Y^{\ominus} \xrightarrow{\text{1, 4-присоединение}} \text{енолят-ион} \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{продукт (C–C(H)–C(Y))}$$

енолят-ион

Сопряженное присоединение нуклеофильного агента в β-положение енона приводит к енолят-иону в качестве интермедиата, который после протонирования по α-углеродному атому образует насыщенный продукт присоединения. Конечный результат соответствует, таким образом, формальному присоединению по двойной углерод-углеродной связи без затрагивания карбонильной группы. В действительности же именно наличие карбонильной группы в α, β-ненасыщенном карбонильном соединении является движущей силой сопряженного присоединения различных нуклеофильных реагентов, поскольку неактивированная электроноакцепторной группой двойная связь не способна к реакциям нуклеофильного присоединения.

16.3.4.а. СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ АМИНОВ

Первичные и вторичные амины легко присоединяются к α, β-ненасыщенным карбонильным соединениям с образованием β-аминокетонов или β-аминоальдегидов. Реакция сопряженного присоединения протекает в очень мягких условиях с превосходным выходом:

$$CH_3-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-CH=CH_2 + HN(CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{20^\circ C} CH_3\underset{\overset{\|}{O}}{C}CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2 \quad (92\%)$$

$$\text{циклогекс-2-енон} + CH_3NH_2 \xrightarrow[C_2H_5OH-H_2O]{} \text{3-(CH}_3\text{—HN)циклогексанон} \quad (90\%)$$

$$(CH_3)_2C=CH-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-CH_3 + CH_3NH_2 \xrightarrow[H_2O]{} (CH_3)_2\underset{NHCH_3}{C}-CH_2-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-CH_3 \quad (75\%)$$

Необходимо отметить, что для сопряженного присоединения следует использовать только один эквивалент амина, чтобы исключить взаимодействие карбонильной группы со вторым молем амина.

16.3.4.6. СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА

Цианистый водород может присоединяться в 1,2- и 1,4-положения α, β-непредельного карбонильного соединения. Направление присоединения в значительной степени зависит от структурных факторов в α, β-ненасыщенном карбонильном соединении. Для α, β-ненасыщенных альдегидов образование циангидрина

$$R{-}CH{=}CH{-}\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}\begin{smallmatrix}OH\\CN\end{smallmatrix}$$

преобладает над 1,4-присоединением. Для кетонов, содержащих в β-положении арильные заместители, предпочтительным становится сопряженное присоединение:

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}C_6H_5 + HCN \xrightarrow[CH_3COOH]{35°C} C_6H_5{-}\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}C_6H_5.$$

(93–96%)

Однако для большинства алифатических α, β-ненасыщенных кетонов наблюдается конкуренция 1,4- и 1,2-процессов присоединения.

Чтобы полностью исключить прямое 1,2-присоединение, был предложен новый реагент региоселективного 1,4-гидроцианирования — диэтилалюминийцианид. Он получается из триэтилалюминия и цианистого водорода:

$$(CH_3CH_2)_3Al + HCN \xrightarrow{\text{толуол; } 0°C} (CH_3CH_2)_2AlCN + C_2H_6\,.$$

(93%)

При использовании этого реагента единственным продуктом присоединения является β-кетонитрил:

$$CH_3{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}CH{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus};\ H_2O]{1)\ (CH_3CH_2)_2AlCN;\ \text{толуол; } -20°C} CH_3{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}CH_2{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_3.$$

(88%)

Диэтилалюминийцианид обладает высокой *транс*-стереоселективностью в реакциях сопряженного присоединения к циклическим α, β-енонам:

$$\text{(октал-1(9)-ен-2-он)} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O]{\text{1) } (CH_3CH_2)_2AlCN;\ \text{толуол; } -20^\circ C}$$

транс-9-циан-декалон-2 + цис-9-циан-декалон-2 (24 : 1)

общий выход — 72%

16.3.4.в. ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Литийорганические соединения присоединяются исключительно по карбонильной группе α, β-ненасыщенных альдегидов и кетонов с образованием аллиловых спиртов (1,2-присоединение):

1) циклогексен-2-он $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O]{\text{1) } CH_3Li;\ \text{эфир}}$ 1-метилциклогекс-2-ен-1-ол (OH, CH_3) (95%)

2) $(CH_3)_2C{=}CH{-}C(=O){-}CH_3 \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus};\ H_2O]{\text{1) } CH_3Li;\ \text{эфир}} (CH_3)_2C{=}CH{-}C(OH)(CH_3){-}CH_3$. (81%)

Региоселективное сопряженное присоединение металлоорганических соединений достигается с помощью диалкилкупратов. Сопряженное присоединение диалкилкупратов является в настоящее время лучшим методом введения алкильной группы в β-положение енона (Кори; Хауз, 1966). С помощью диалкилкупратов в β-положение α, β-енона удается ввести не только первичную, но и вторичную, и даже третичную алкильную группу. Помимо алкильных групп, можно ввести алкенильную и арильную группы. Некоторые типичные примеры приведены ниже:

1) $CH_3C(=O){-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } [(CH_3)_2Cu]^{\ominus}Li^{\oplus};\ \text{эфир}} CH_3C(=O){-}CH_2CH_2CH_3$ (97%)

2) циклогексен-2-он $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } [(CH_3)_2Cu]^{\ominus}Li^{\oplus};\ \text{эфир}}$ 3-метилциклогексанон (CH_3) (97%)

3) циклогексен-2-он $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } (CH_2{=}CH)_2CuLi;\ \text{ТГФ}}$ 3-винилциклогексанон ($CH{=}CH_2$) (65%)

4) Циклогекс-2-енон $\xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ (C_6H_5)_2CuLi;\ эфир}$ 3-фенилциклогексанон, C_6H_5 (70%)

5) Октагидронафталин-2-он $\xrightarrow[2)\ CH_3COOH-H_2O]{1)\ (CH_3)_2CuLi\ ;\ эфир}$ H, CH_3 (80%)

9-метил-*цис*-декалон-2

Во всех случаях купраты не выделяют в индивидуальном виде, а используют непосредственно после получения из литий- или магнийорганических соединений и бромида меди (I) в эфире, ТГФ или диметоксиэтане. Во многих случаях можно использовать каталитические количества (5—10%) Cu_2Br_2.

Предполагают, что 1,4-присоединение реактивов Гриньяра к α, β-ненасыщенным кетонам обусловлено примесями в металлическом магнии следов переходных металлов — меди, железа или других металлов. Магнийорганические соединения, полученные из магния сверхвысокой чистоты, присоединяются только по карбонильной группе енона (1,2-присоединение). Реактивы Гриньяра, полученные из обычного, неочищенного специальным образом магния, присоединяются и в 1,2- и в 1,4-положения. Направление присоединения решающим образом зависит от стерических факторов в субстрате. α, β-Ненасыщенные альдегиды присоединяют магнийорганические соединения только по карбонильной группе, для кетонов в большинстве случаев образуется смесь обоих изомерных продуктов, и только при наличии объемистого заместителя при карбонильном углероде и электроноакцепторного заместителя у β-углеродного атома удается полностью изменить направление реакции в сторону сопряженного присоединения:

$$CH_3CH{=}CH{-}C({=}O){-}CH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_3MgBr}$$

$$\longrightarrow CH_3CH{=}CH{-}C(CH_3)(OH){-}CH_3 + CH_3{-}CH(CH_3){-}CH_2{-}C({=}O){-}CH_3$$

(72%) (28%)

$$C_6H_5CH{=}CH{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_3CH_2MgBr}$$

$$\longrightarrow \underset{(30\%)}{C_6H_5CH{=}CH{-}\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{C}}{-}CH_2CH_3} + \underset{(70\%)}{C_6H_5{-}\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{CH}{-}CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_2CH_3}$$

$$C_6H_5CH{=}CH{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}C(CH_3)_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_3CH_2MgBr} \underset{(100\%)}{C_6H_5{-}\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{C}HCH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}C(CH_3)_3}$$

$$C_6H_5CH{=}CH{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}C_6H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ CH_3CH_2MgBr}$$

$$\longrightarrow \underset{(1\%)}{C_6H_5CH{=}CH{-}\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}}{-}C_6H_5} + \underset{(99\%)}{C_6H_5{-}\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{CH}{-}CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}C_6H_5}$$

В настоящее время магнийорганические соединения полностью утратили свое значение в качестве реагентов сопряженного присоединения к α, β-ненасыщенным кетонам. Для этой цели сейчас используют диалкил- и диарилкупраты. Для 1,2-присоединения предпочтение, несомненно, должно быть отдано литийорганическим соединениям.

16.3.4.г. СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ БОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Триалкилбораны при взаимодействии с α, β-ненасыщенными альдегидами и кетонами присоединяются региоспецифично в 1,4-положение сопряженной системы с образованием винилоксиборанов, которые при гидролизе дают β-алкилзамещенные насыщенные карбонильные соединения:

$$R_3B + CH_2{=}CH{-}C\begin{matrix}{}^{\nearrow O}\\ {}_{\searrow H}\end{matrix} \xrightarrow{\text{ТГФ; 25°C}} \left[RCH_2{-}CH{=}C\begin{matrix}{}^{\nearrow H}\\ {}_{\searrow OBR_2}\end{matrix}\right] \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow \left[RCH_2-CH=C\begin{smallmatrix}OH\\ H\end{smallmatrix}\right] \longrightarrow RCH_2CH_2C\begin{smallmatrix}{=}O\\ H\end{smallmatrix}.$$

$$R_3B + CH_2{=}CH-\underset{\|}{\overset{}{C}}(=O)-R^1 \xrightarrow[\text{ТГФ; 25°C}]{} \left[RCH_2-CH=C\begin{smallmatrix}R^1\\ OBR_2\end{smallmatrix}\right] \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow \left[RCH_2-CH=C(OH)-R^1\right] \longrightarrow RCH_2CH_2C(=O)-R^1 .$$

Таким образом, суммарно сопряженное присоединение триалкилборанов заключается во введении одной алкильной группы в β-положение енона или еналя с образованием насыщенного кетона или альдегида, например:

$$CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{ТГФ; 25 °C}]{B_2H_6} [CH_3(CH_2)_3CH_2CH_2]_3B$$

$$CH_2{=}CH-C\begin{smallmatrix}{=}O\\ H\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{2) } H_2O\text{; 25 °C}]{\text{1) } (\textit{н}\text{-}C_6H_{13})_3B\text{; ТГФ; 25 °C}} CH_3(CH_2)_7C\begin{smallmatrix}{=}O\\ H\end{smallmatrix}$$

(83%)

$$\text{циклогексен} \xrightarrow[\text{ТГФ; 25 °C}]{B_2H_6} (\text{C}_6\text{H}_{11})_3B \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } CH_2{=}CH-C(=O)-CH_3\text{; ТГФ; 25 °C}}$$

$$\longrightarrow C_6H_{11}-CH_2CH_2C(=O)CH_3$$

(100%)

Из приведенных уравнений следует, что в реакции алкилирования α, β-ненасыщенных карбонильных соединений используется только одна из трех алкильных групп триалкилборана.

16.3.5. ВОССТАНОВЛЕНИЕ α, β-НЕНАСЫЩЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Восстановление α, β-ненасыщенных карбонильных соединений подобно другим реакциям может быть осуществлено в 1,2- или 1,4-положение сопряженной системы в зависимости от природы восстановительного агента. Для селективного восстановления только карбонильной группы чаще всего применяют алюмогидрид лития. Для того, чтобы избежать сопряженного

восстановления α, β-непредельных альдегидов и кетонов следует применять «обратный» порядок смешения реагентов, т.е. добавлять эфирный раствор алюмогидрида лития к карбонильному соединению при низкой температуре −10°—(−20)°С:

$$CH_3CH{=}CH{-}CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus};\ 0°C]{1)\ LiAlH_4;\ эфир;\ -10°C} CH_3CH{=}CH{-}CH_2OH \quad (82\%)$$

Циклогекс-2-енон $\xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus};\ 0°C]{1)\ LiAlH_4;\ эфир;\ -10°C}$ циклогекс-2-енол (H, OH) (97%)

Наилучшие результаты для избирательного восстановления карбонильной группы в α, β-енонах и еналях достигаются в том случае, когда в качестве восстановителя используется диизобутилалюминийгидрид (ДИБАЛ-Н) в толуоле в очень мягких условиях:

Циклопент-2-енон $\xrightarrow[толуол,\ -20\ °C]{(изо\text{-}C_4H_9)_2AlH}$ циклопент-2-енол (H, OH) (95%)

Сопряженное восстановление α, β-ненасыщенных карбонильных соединений осуществляется под действием лития в жидком аммиаке:

3-Метилциклогекс-2-енон (CH_3) $\xrightarrow[2)\ NH_4Cl;\ HOH]{1)\ Li;\ NH_{3жидк.};\ -33\ °C}$ 3-метилциклогексанон (H H H CH_3) (50%)

Механизм этой реакции по существу аналогичен восстановлению алкинов до *транс*-алкенов (гл. 6, ч. 1) и включает четыре стадии последовательного одноэлектронного восстановления и протонирования:

1) $>C{=}C{-}C{=}O + Li \xrightarrow{+\bar{e}} [>\ddot{C}^{\ominus}{-}C{=}C{-}\dot{\ddot{O}}{:}]Li^{\oplus}$

анион-радикал

2) $>\ddot{C}^{\ominus}{-}C{=}C{-}\dot{\ddot{O}}{:} + NH_3 \longrightarrow >C(H){-}C{=}C{-}\dot{\ddot{O}}{:} + NH_2^{\ominus}$

радикал

3) $>C(H)-C=C-\ddot{O}: + Li \xrightarrow{+\bar{e}} >C(H)-C=C-\ddot{O}:^{\ominus} Li^{\oplus}$

енолят-ион

4) $>C(H)-C=C-\ddot{O}:^{\ominus} Li^{\oplus} \xrightarrow{HOH} [>C(H)-C=C-OH] + LiOH \longrightarrow >C(H)-C(H)-C=O$

В первой стадии в результате переноса одного электрона от лития к енону образуется анион-радикал, который далее протонируется аммиаком до енолят-радикала. Радикал далее восстанавливается литием до литиевого енолята насыщенного кетона. Енолят лития устойчив в растворе жидкого аммиака и протонируется только с помощью более сильных, чем аммиак, протонирующих агентов — хлорида аммония, воды или спирта. В препаративных целях вместо аммиака в качестве растворителя иногда удобнее использовать ГМФТА. В качестве примера приведем сопряженное восстановление циклического ненасыщенного кетона — пулегона литием в ГМФТА:

$$\text{пулегон} \xrightarrow[2)\ CH_3CH_2OH;\ H_2O]{1)\ Li;\ \text{ГМФТА};\ 20\ ^\circ C} \text{2-изопропил-5-метилциклогексанон (75\%)}$$

пулегон

(75%) 2-изопропил-5-метилциклогексанон

Этим методом можно селективно восстанавливать сопряженную двойную связь в присутствии несопряженной двойной связи:

$$\xrightarrow[2)\ NH_4Cl;\ H_2O]{1)\ Li;\ NH_{3\ \text{жидк.}};\ -33\ ^\circ C}$$

(98%)

Стереохимия восстановления α, β-ненасыщенных кетонов литием в жидком аммиаке или в ГМФТА была установлена при использовании в качестве модельных соединений бициклических кетонов с конденсированными шестизвенными циклами, в которых β-углеродный атом находится в сочленении циклов. Эта реакция подчиняется стереоэлектронному контролю и приводит к

образованию наиболее устойчивого изомера с *транс*-сочленением двух колец, например:

CH_3 ... O $\xrightarrow[2)\ NH_4Cl;\ H_2O]{1)\ Li;\ NH_{3\ жидк.};\ -33°C}$ CH_3 ... O, H

(90%) 10-метил-*транс*-2-декалон

Восстановление литием в жидком аммиаке α, β-ненасыщенных кетонов нашло обширную область применения в синтезе ряда стероидных гормонов — тестостерона, прогестерона, кортизона и др.

Енолят-ион, образующийся при восстановлении α, β-ненасыщенных карбонильных соединений в жидком аммиаке или в ГМФТА, способен вступать во многие региоспецифические реакции под действием самых разнообразных электрофильных агентов. Подробно эти реакции будут рассмотрены в гл. 17, а здесь в качестве примера приведем С-алкилирование литиевого енолята 2-метилциклогексанона, образующегося при восстановлении 2-метилциклогексен-2-она.

O, CH_3 $\xrightarrow{Li,\ ж.\ NH_3}$ O, $Li^{\oplus}$, $\ominus$, CH_3 $\xrightarrow{CH_3I}$ O, CH_3, CH_3

(46%)

Таким образом, восстановление α, β-енонов литием в жидком аммиаке или в ГМФТА представляет собой специфический и оригинальный метод генерирования енолят-ионов насыщенных кетонов в кинетически контролируемых условиях.

Двойная углерод-углеродная связь α, β-ненасыщенных карбонильных соединений может быть селективно восстановлена с помощью каталитического гидрирования над палладиевым, рутениевым или платиновым катализаторами в нейтральной или слабокислой среде (CH_3COOH):

O $+ H_2$ $\xrightarrow[CH_3COOCH_2CH_3;\ 20°C]{Pd/C}$ H, O, H

(95%)

$$\text{(бициклический кетоэфир с } COOCH_2CH_3\text{)} + H_2 \xrightarrow[CH_3CH_2OH;\ 25°C]{Pd/C} \text{(насыщенный кетоэфир с } COOCH_2CH_3\text{ и H)}$$

(83%)

Двойная углерод-углеродная связь гидрируется значительно быстрее, чем карбонильная, сложноэфирная и нитрильная группа. Это различие настолько велико, что позволяет проводить региоселективное каталитическое гидрирование C=C связи в присутствии $>C{=}O$; $-C({=}O){-}OR$ и $C{\equiv}N$-групп. Наилучшие результаты достигаются при использовании палладиевых катализаторов в нейтральной среде.

16.3.6. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Альдегиды и кетоны могут быть восстановлены до соответственно первичных или вторичных спиртов несколькими способами. Наиболее распространенным методом является восстановление комплексными гидридами: боргидридами натрия или лития и литийалюминогидридом (гл. 11, ч. 2)

Боргидрид натрия обеспечивает избирательное восстановление карбонильной группы альдегидов и кетонов в присутствии многих других функциональных групп (сложноэфирной, нитрильной, амидной, лактонной, оксирановой), которые этот реагент не затрагивает. Боргидрид натрия целесообразно применять и для восстановления несопряженных карбонильных соединений с изолированными углерод-углеродной и углерод-кислородной двойной связью, где восстанавливается только карбонильная группа:

$$CH_2{=}CHCH_2CH_2CHO \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaBH_4} CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_2OH \quad (85\%)$$

Алюмогидрид лития гораздо менее селективен и реагирует со всеми выше приведенными функциональными группами. В их отсутствие его можно использовать для восстановления карбонильной группы в растворе в абсолютном эфире, ТГФ, ДМЭ. Приведем некоторые типичные примеры восстановления карбонильных соединений комплексными гидридами:

1) $CH_3CH_2CH_2CHO \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } NaBH_4\text{, этанол}} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ (85%)

2) $C_6H_{11}-C(=O)-C_6H_{11} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } NaBH_4\text{, спирт}} C_6H_{11}-CH(OH)-C_6H_{11}$ (88%)

3) $CH_3(CH_2)_5CHO \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH_4\text{, эфир}} CH_3(CH_2)_5CH_2OH$ (86%)

4) циклобутанон $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH_4\text{, эфир}}$ циклобутанол (OH) (90%)

Существует несколько различных способов, позволяющих увеличить избирательность алюмогидрида лития или усилить его действие в реакциях восстановления. Одним из способов, усиливающих действие алюмогидрида лития, является восстановление смесью алюмогидрида лития с хлористым алюминием[1]. Система $LiAlH_4$-$AlCl_3$ имеет две важные области применения: стереоспецифическое восстановление кетонов за счет эпимеризации смеси спиртов в более стабильный стереомер и гидрогенолиз карбонильных соединений до углеводорода. Так, при восстановлении 4-*трет*-бутилциклогексанона смешанным гидридом, полученным из одного моля $LiAlH_4$ и четырех молей $AlCl_3$, получается более стабильный *транс*-изомер 4-*трет*-бутилциклогексанола, в то время как с самим алюмогидридом лития получается смесь из 80% *транс*- и 20% *цис*-изомерных спиртов:

$(CH_3)_3C$–C_6H_9=O $\xrightarrow[\text{2) } (CH_3)_3C-OH]{\text{1) } LiAlH_4\text{; } AlCl_3\text{; эфир}}$ $(CH_3)_3C$–C_6H_{10}–OH . (99%)

Ароматические и жирноароматические кетоны под действием смеси $LiAlH_4$ и $AlCl_3$ претерпевают гидрогенолиз с образованием углеводородов:

[1] При взаимодействии алюмогидрида лития и хлорида алюминия в зависимости от соотношения реагентов образуются различные галогеналаны типа $HAlCl_2$, H_2AlCl и др., которые и выполняют роль истинного восстановителя.

$$BrC_6H_4COC_6H_5 \xrightarrow[\text{эфир, 36°C}]{LiAlH_4;\ AlCl_3} BrC_6H_4CH_2C_6H_5 \quad (90\%)$$

Другой интересной особенностью этого реагента является его способность к расщеплению ацеталей и кеталей до простых эфиров:

$$\text{(циклогексанон-этиленкеталь)} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ AlCl_3;\ \text{эфир, 36°C}} C_6H_{11}\text{-}OCH_2CH_2OH \quad (94\%)$$

$$C_6H_5CH(OCH_3)_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ AlCl_3;\ \text{эфир, 36°C}} C_6H_5CH_2OCH_3 \quad (88\%)$$

Рассмотрим стереохимию восстановления карбонильной группы. В результате восстановления несимметричного кетона до вторичного спирта карбонильный атом углерода становится хиральным, т.е. образуется новый хиральный центр. Несимметричный кетон присоединяет гидрид-ион с наименее пространственно затрудненной стороны. Классическим примером является восстановление 4-*трет*-бутилциклогексанона алюмогидридом лития, приводящее к образованию преимущественно *транс*-изомера 4-*трет*-бутилциклогексанола:

$$(CH_3)_3C\text{-}C_6H_9{=}O \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ \text{эфир}}$$

$$\rightarrow (CH_3)_3C\text{-}C_6H_{10}(H)OH + (CH_3)_3C\text{-}C_6H_{10}(OH)H$$

(80%) *транс-* (20%) *цис-*

В этом случае кинетический контроль и термодинамический контроль реакции действуют согласованно, поскольку *транс*-изомер с экваториальной гидроксильной группой термодинамически стабильнее *цис*-изомера с аксиальным гидроксилом, а атака гидрид-ионом осуществляется сверху с наименее пространственно затрудненной стороны. Аналогичный результат достигается при восстановлении такого пространственно затрудненного циклического кетона, как камфора, где также в продуктах восстановления доминирует изомер борнеола с экваториальным *экзо*-гидроксилом:

$$\text{камфора} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH_4\text{; эфир}} (90\%) + (10\%)$$

С другой стороны, при восстановлении бицикло [2,2,1]-гептанона-2-(норкамфоры) боргидридом натрия или алюмогидридом лития образуется преимущественно эндо-норборнеол:

$$\xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH_4\text{; эфир}} \underset{\text{эндо-}}{(89\%)} + \underset{\text{экзо-}}{(11\%)}$$

Если в несимметричном кетоне уже имеется один хиральный центр, восстановление кетона приводит к двум диастереомерным продуктам. В этом случае стереохимию восстановления ациклических кетонов можно предсказать пользуясь правилом Д. Крама (1952; см. гл. 8, ч. 2). Новый хиральный центр возникает здесь из карбонильной группы, расположенной рядом с уже имеющимся хиральным центром. Согласно правилу Крама, нуклеофильная атака гидрид-иона или карбаниона из RMgX или RLi по карбонильному атому углерода происходит в такой конформации кетона, в которой карбонильная группа находится между наименьшей и средней по размеру группами, связанными с α-углеродным атомом. Такая конформация оказывается предпочтительной для атаки нуклеофильного агента, поскольку в ней карбонильный углерод оказывается наименее затрудненным. Это легко проиллюстрировать на примере реакции:

$$R_б R_{ср} R_м C{-}C(=O)R + R^1MgX \longrightarrow R_б R_{ср} R_м C{-}C(R^1)(OMgX){-}R,$$

где $R_б$, $R_{ср}$, $R_м$ — соответственно больший, средний и малый по размеру заместители у имеющегося хирального центра. Для этого кетона предпочтительная реакционная конформация и нуклеофильная атака с наименее пространственно затрудненной стороны описывается следующим уравнением:

Предпочтительное образование одного из двух диастереомеров рассмотрим на конкретном примере восстановления оптически активного 3-фенилпентанона-2 алюмогидридом лития:

Хиральный атом углерода определяет направление атаки гидрид-иона. Стереохимический результат этой реакции легко изобразить, пользуясь проекциями Ньюмена, где стрелками обозначено направление атаки гидрид-иона:

(75%) (25%)

Сравнительно недавно был разработан эффективный и, по-видимому, универсальный способ восстановления альдегидов и кетонов в инертной среде изопропиловым спиртом, с использованием в качестве катализатора тщательно обезвоженную, нейтральную окись алюминия. В этих условиях другие функциональные группы (нитро-, циан- и двойная углерод-углеродная связь) не затрагиваются и реакция осуществляется в строго нейтральных условиях

$$(CH_3)_2C{=}CH(CH_2)_2CH{=}CH{-}CHO \xrightarrow[CCl_4]{(CH_3)_2CHOH;\ Al_2O_3}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2C{=}CH(CH_2)_2CH{=}CH{-}CH_2OH + (CH_3)_2C{=}O.$$

(88%)

Комплексные гидриды и система изопропиловый спирт — оксид алюминия по существу вытеснили громоздкий старый метод восстановления Меервейна—Понндорфа—Верлея, в котором в качестве донора гидрид-иона используется изопропилат алюминия. В настоящее время эта реакция представляет скорее чисто теоретический интерес как классический пример переноса гидрид-иона в хелатном комплексе кетона и изопропилата алюминия:

$$R_2C{=}O + \rangle Al{-}O{-}CH(CH_3)_2 \rightleftarrows [R_2C{=}O\cdots Al(OCH(CH_3)_2)_2{-}O{-}C(H)(CH_3)_2] \rightleftarrows [R_2CH{-}O{-}Al(OCH(CH_3)_2)_2\cdots O{=}C(CH_3)_2] \rightleftarrows R_2CH{-}OAl(OCH(CH_3)_2)_2 + (CH_3)_2C{=}O$$

Равновесие смещается вправо, если ацетон отгоняется из реакционной смеси.

Карбонильные соединения подвергаются каталитическому восстановлению, при котором альдегиды образуют первичные, а кетоны вторичные спирты. Алифатические альдегиды и кетоны обычно не гидрируют над палладиевыми катализаторами, что позволяет избирательно гидрировать двойную и тройную углерод-углеродные связи при наличии карбонильной группы. Наиболее эффективным катализатором гидрирования карбонильной группы является рутений на угле, хотя можно использовать и никель Ренея или платину. Скорость восстановления и стереохимия продуктов реакции очень сильно зависят от природы катализатора и кислотности или основности реакционной среды. Каталитическое гидрирование двойной связи находит все более и более ограниченную сферу применения для восстановления карбонильной группы.

Особое место в органическом синтезе занимает восстановление карбонильной группы в ароматических и жирноароматических кетонах с помощью амальгамированного цинка и соляной кислоты по Э. Клемменсену (1913). Этот метод позволяет полу-

чать алкилбензолы с первичной алкильной группой, недоступные по реакции Фриделя—Крафтса (гл. 13. Ч. 2):

$$C_6H_5-C(=O)-(CH_2)_3CH_3 \xrightarrow[HCl;\ H_2O;\ t^\circ]{Zn(Hg)} C_6H_5-CH_2(CH_2)_3CH_3 \quad (88\%)$$

$$2\text{-}HO\text{-}C_6H_4-C(=O)-CH_2(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[HCl;\ H_2O;\ t^\circ]{Zn(Hg)} 2\text{-}HO\text{-}C_6H_4-CH_2(CH_2)_6CH_3 \quad (85\%)$$

Модификацией этой реакции является восстановление в двухфазной системе, состоящей из соляной кислоты и несмешивающегося с ней индифферентного органического растворителя — толуола или ксилола. Это обычно приводит к увеличению выхода целевого продукта, так как продукт восстановления — углеводород — переходит в органическую фазу и не подвергается действию восстановителей:

$$C_6H_5-C(=O)-(CH_2)_{16}CH_3 \xrightarrow[\text{ксилол};\ t^\circ]{Zn(Hg);\ HCl;\ H_2O} C_6H_5-CH_2-(CH_2)_{16}CH_3 \quad (77\%)$$

Механизм реакции Клемменсена не установлен.

16.3.7. ОКИСЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Альдегиды легко окисляются до карбоновых кислот при действии самых разнообразных окислителей, среди которых наиболее часто используются перманганат калия или реагент Джонса. Наилучшие результаты дает именно реагент Джонса. В этом случае окисление проводится при 0—20°С в течение очень короткого промежутка времени, а выходы карбоновых кислот превышают 80%:

$$CH_3(CH_2)_4-C(=O)H \xrightarrow[\text{ацетон};\ 0\ ^\circ C]{CrO_3-H_2O-H_2SO_4} CH_3(CH_2)_4-C(=O)OH \quad (85\%)$$

$$CH_3(CH_2)_3-CH(CH_2CH_3)-CHO \xrightarrow[H_2O;\ KOH;\ 0-10\ ^\circ C]{KMnO_4} CH_3(CH_2)_3-CH(CH_2CH_3)-COOK \quad (78\%)$$

К сожалению, реагент Джонса не обладает высокой избирательностью по отношению к другим функциональным группам, а кислая среда также иногда бывает крайне нежелательной из-за изомеризации или деструкции. Во всех такого рода случаях идеальным селективным окислителем оказывается водно-спиртово-аммиачный раствор оксида серебра (реагент Толленса). Этот реагент не затрагивает углерод-углеродную двойную или тройную связь, гидроксильную группу спиртов и др.:

$$\text{C}_4\text{H}_3\text{O–CHO} \xrightarrow[\text{спирт—вода}]{Ag_2O} \text{C}_4\text{H}_3\text{O–COOH}$$

(86%) пирослизевая кислота

$$\text{C}_6\text{H}_9\text{–CHO} \xrightarrow[\text{ТГФ—вода; 20°C}]{Ag_2O} \text{C}_6\text{H}_9\text{–C(=O)OH}$$

(97%)

$$\underset{CH_3CH_2}{\overset{H}{}}\!>C{=}C<\!\underset{CH_3}{\overset{CHO}{}} \xrightarrow[H_2O;\ NH_3]{Ag_2O} \underset{CH_3CH_2}{\overset{H}{}}\!>C{=}C<\!\underset{CH_3}{\overset{COOH}{}}$$

(98%)

Эта реакция широко используется в целях идентификации альдегидов (реакция «серебряного зеркала»).

Кетоны инертны по отношению к большинству окисляющих агентов, но медленно расщепляются горячим раствором $KMnO_4$ в щелочной среде или азотной кислотой. Эта реакция имеет практическую ценность только для симметричных циклических кетонов, например, для окислительного расщепления циклогексанона:

$$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O} \xrightarrow[KOH;\ H_2O;\ t°]{KMnO_4} KOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOK$$

(80%)

16.3.7.а. ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВ ДО СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ БАЙЕРА–ВИЛЛИГЕРА)

В отличие от деструкции, имеющей место при действии на кетоны таких окислителей, как $KMnO_4$; HNO_3, окисление кетонов под действием перкислот приводит к образованию сложных эфиров:

$$C_6H_{11}{-}\underset{\displaystyle O}{\overset{}{\underset{\|}{C}}}{-}CH_3 \xrightarrow[CHCl_3]{C_6H_5CO_3H} C_6H_{11}{-}O{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}CH_3 \quad (67\%).$$

В качестве окислителей в реакции, открытой А. Байером и В. Виллигером в 1899 г., в настоящее время применяют перкислоты: пербензойную, монoперфталиевую, перуксусную и трифторперуксусную. Трифторперуксусную кислоту получают непосредственно в реакционной смеси из 90%-й перекиси водорода и трифторуксусного ангидрида в хлористом метилене:

$$CH_3{-}CH_2{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{(CF_3CO)_2O{-}H_2O_2} CH_3CH_2{-}O{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \quad (78\ \%).$$

Наилучшие результаты достигаются при расщеплении алифатических и циклических кетонов комплексом 90%-й перекиси водорода и эфирата трехфтористого бора:

$$CH_3(CH_2)_5\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{H_2O_2{-}BF_3} CH_3{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}(CH_2)_5{-}CH_3 \quad (60\ \%).$$

Для этой реакции был предложен механизм, включающий анионотропную миграцию алкильной группы к электронодефицитному атому кислорода:

$$R{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}R + CF_3CO_3H \rightleftarrows R{-}\overset{\displaystyle :OH}{\underset{\displaystyle R}{C}}{-}O{-}O{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CF_3 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R{-}\overset{\displaystyle \oplus OH}{\overset{\|}{C}}{-}OR + CF_3CO_2^{\ominus} \longrightarrow RC\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow OR\end{matrix} + CF_3COOH$$

Из этого следует, что только симметричные кетоны при окислении по Байеру—Виллигеру дают один сложный эфир. Несимметричные кетоны в общем случае образуют два изомерных сложных эфира, соотношение которых зависит от относительной способности групп к миграции к атому кислорода. По способности к миграции группы располагаются в следующем ряду $H > C_6H_5 > (CH_3)_3C >> (CH_3)_2CH > RCH_2 >> CH_3$. Если две группы сильно различаются по способности к миграции, реакция характеризуется высокой региоселективностью, что в действительности наблюдается редко. Обычно такой случай реализуется только для метилкетонов. Поэтому реакция Байера—Виллигера редко используется в ряду алифатических кетонов. Особое значение она приобрела для циклических кетонов, которые образуют при окислении перкислотами циклические сложные эфиры — лактоны:

$$\text{циклогексанон} + CH_3CO_3H \xrightarrow{CH_3COOC_2H_5} \varepsilon\text{-капролактон (90\%)}$$

$$\text{циклобутанон} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{H_2O_2;\ BF_3} \gamma\text{-бутиролактон (70\%)}$$

«Активная» метиленовая группа в α-положении к карбонильной группе альдегидов и кетонов легко и в мягких условиях окисляется двуокисью селена:

$$C_6H_5COCH_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{SeO_2} \underset{(72\%)}{C_6H_5COCHO} + Se + H_2O$$

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[CH_3COOH-C_6H_6]{SeO_2} \text{циклогексан-1,2-дион (60\%)}$$

Вместо прямого окисления можно воспользоваться двустадийным методом, приведенным ниже:

$$ArCOCH_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{Br_2} Ar-C(=O)-CH_2Br \xrightarrow{(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}\rightarrow\overset{\ominus}{O}}$$

$$\longrightarrow Ar-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{O-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2}{|}}{C}}-H \quad Br^{\ominus} \longrightarrow ArC(=O)-C(=O)H + (CH_3)_2S + HBr\,.$$

Алкоксисульфониевая соль, образующаяся при замещении галогена или тозилата, подвергается внутримолекулярному окислению — восстановлению с образованием α-кетоальдегида:

$$O_2N-C_6H_4-COCH_3 \xrightarrow[\text{2) ДМСО}]{\text{1) } Br_2;\ CH_3COOH} O_2N-C_6H_4-C(=O)-C(=O)H\,.$$

(72%)
п-нитрофенилглиоксаль

16.3.7.6. АУТООКИСЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ

Альдегиды медленно окисляются в нейтральной среде на воздухе при комнатной температуре до карбоновых кислот. Эта реакция ускоряется при облучении или ионами Fe(II) и представляет собой типичный цепной радикальный процесс. Обычно цепь зарождается в результате образования ацильного радикала $R\dot{C}{=}O$ за счет фотохимического диспропорционирования из триплетного возбужденного состояния:

$$2\,R-C(=O)H \xrightarrow{h\nu} R-\dot{C}{=}O + R\dot{C}HOH$$

Ацильный радикал возникает и при отрыве атома водорода альдегидной группы с помощью инициатора — перекисного радикала или просто молекулярного кислорода:

$$RCHO + \dot{O}-\dot{O} \longrightarrow R-\dot{C}{=}O + \cdot OOH$$

Ключевой стадией развития цепи является образование перкислоты RCO_3H, которая далее окисляет альдегид до карбоновой кислоты:

$$R\dot{C}{=}O + \dot{O}-\dot{O} \longrightarrow RC(=O)-O-O^{\cdot}$$

$$RC(=O)-O-O^{\bullet} + RC(=O)H \longrightarrow RC(=O)-O-O-H + R\dot{C}{=}O$$

$$RCO_3H + RC(=O)H \longrightarrow 2\,RC(=O)OH\ .$$

Ароматические альдегиды подвергаются окислению кислородом гораздо легче, чем алифатические, вследствие более высокой стабильности бензоил-радикала $C_6H_5\dot{C}{=}O$ по сравнению с аналогичным радикалом $R\dot{C}{=}O$. Эта реакция не имеет препаративного значения, но с ней приходится считаться при хранении альдегидов: их следует хранить в темноте в инертной атмосфере, исключающей доступ кислорода воздуха.

Окисление ароматических альдегидов перкислотами имеет практическое значение. Продуктами этой реакции оказываются либо карбоновые кислоты, либо сложные эфиры фенолов (окисление по Байеру – Виллигеру), которые обычно гидролизуют до фенолов. Так, например, окисление салицилового альдегида перекисью водорода в нейтральной среде дает салициловую кислоту, в то время как в кислой или щелочной среде образуется пирокатехин:

$$o\text{-}HOC_6H_4CHO \xrightarrow{H_2O_2} o\text{-}HOC_6H_4COOH + o\text{-}C_6H_4(OH)_2\ .$$

салициловый альдегид	салициловая кислота	пирокатехин
$H_2O_2{-}H_2O$	70 %	–
$H_2O_2{-}NaOH$	0 %	100 %
$H_2O_2{-}CH_3COOH$	0 %	100 %

В обеих реакциях в качестве общего интермедиата образуется сложный эфир перкислоты, который стабилизируется миграцией арильной группы или водорода. Относительные скорости этих двух конкурирующих направлений зависят от природы заместителей в бензольном кольце и рН среды. Реакция Байера—Виллигера с миграцией арильной группы наблюдается только при наличии сильных электронодонорных заместителей (табл. 16.5) в *орто-* или *пара*-положении бензольного кольца:

$$ArCHO \xrightarrow{C_6H_5C(=O)OOH} Ar{-}\underset{O-O-C(=O)-C_6H_5}{\overset{:OH}{C}}{-}H \begin{cases} \xrightarrow[\text{Ar}]{\text{миграция}} HCOOAr \xrightarrow{H_2O} ArOH \\ \xrightarrow[\text{H}]{\text{миграция}} ArCOOH \end{cases}$$

Таблица 16.5

Влияние заместителей на окисление замещенных бензальдегида пербензойной кислотой

X	В щелочной среде		В нейтральной среде		В кислой среде	
	ArCOOH	ArOH	ArCOOH	ArOH	ArCOOH	ArOH
п-OH	0	94	0	92	0	91
о-OH	0	99	0	95	0	98
п-OCH_3	69	5	17	40	19	73
о-OCH_3	39	37	1	68	–	–
H	100	0	90	0	90	0
п-Cl	93	0	97	0	–	–
п-NO_2	100	0	98	0	–	–
м-NO_2	98	0	–	–	–	–

$$X{-}C_6H_4{-}CHO \xrightarrow[80\%\ CH_3OH-H_2O]{C_6H_5C(=O)OOH} X{-}C_6H_4{-}COOH + X{-}C_6H_4{-}OH$$

Поэтому окисление гидроксиальдегидов широко используется в синтезе многоатомных фенолов и их простых эфиров (пирокатехина, гидрохинона, пирогаллола и др.). В сущности окисление ароматических гидроксиальдегидов перкислотами является дальнейшим развитием известной реакции Дэкина, заключающейся в превращении *о*- и *п*-гидроксибензальдегидов в пирокатехин и гидрохинон при окислении щелочным водным раствором перекиси водорода:

$$2\text{-}HO\text{-}3\text{-}CH_3O{-}C_6H_3{-}CHO \xrightarrow[NaOH;\ H_2O;\ 50^\circ C]{3\%\text{-я } H_2O_2} 2\text{-}HO\text{-}3\text{-}CH_3O{-}C_6H_3{-}OH + HCOONa$$

(80%)
монометиловый эфир пирогаллола

$$\text{(2-HOC}_6\text{H}_4\text{)CHO} \xrightarrow[\text{NaOH; H}_2\text{O; 50°C; 20 мин}]{\text{3\%-я H}_2\text{O}_2} \text{C}_6\text{H}_4\text{(OH)}_2 \text{ (1,2-)} \quad (100\%)$$

16.3.8. РЕАКЦИЯ КАННИЦЦАРО

Окислительно-восстановительная реакция ароматических альдегидов была открыта в 1853 г. выдающимся итальянским химиком С.Канниццаро. Альдегиды, не имеющие атома водорода при α-углеродном атоме, при нагревании в водно-спиртовом растворе щелочи подвергаются диспропорционированию с образованием равных количеств первичного спирта и карбоновой кислоты. Эта реакция нашла широкое применение в ряду ароматических альдегидов. Область применения этой реакции среди алифатических альдегидов ограничена узкой группой соединений общей формулы R_3CCHO:

$$2\ \text{ArCHO} \xrightarrow[\text{спирт—вода}]{\text{KOH}} \text{ArCH}_2\text{OH} + \text{ArCOOK}$$

$$2\ \text{R}_3\text{CCHO} \xrightarrow[\text{спирт—вода}]{\text{KOH}} \text{R}_3\text{CCH}_2\text{OH} + \text{R}_3\text{CCOOK}$$

$$2\ \text{3-HOC}_6\text{H}_4\text{CHO} \xrightarrow[\text{спирт—вода, 100 °C}]{\text{50\%-я KOH}} \text{3-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}\ (94\%) + \text{3-HOC}_6\text{H}_4\text{COOK}\ (94\%)$$

$$2\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O; 20 °C}]{\text{50\%-я KOH}} \underset{(85\%)}{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}} + \underset{(85\%)}{\text{C}_6\text{H}_5\text{COOK}}\ .$$

Сфера применения этой реакции значительно расширилась после того, как был предложен универсальный метод перекрёстной реакции Канниццаро. При нагревании со щелочью смеси ароматического альдегида с формальдегидом, формальдегид окисляется до муравьиной кислоты, а второй компонент восстанавливается до первичного спирта:

$$\text{ArCHO} + \text{HCHO} \xrightarrow[\text{спирт—вода}]{\text{KOH}} \text{ArCH}_2\text{OH} + \text{HCOOK}$$

$$\text{CH}_3\text{–C}_6\text{H}_4\text{–CHO} + \text{HC(=O)H} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{KOH}} \underset{(90\%)}{\text{CH}_3\text{–C}_6\text{H}_4\text{–CH}_2\text{OH}} + \text{HCOOK}$$

Механизм реакции Канниццаро был установлен сто лет спустя после открытия самой реакции. Тетраэдрический анионный интермедиат, образующийся в результате присоединения к альдегиду гидроксид-иона, служит источником гидрид-иона, который акцептируется второй молекулой альдегида. В конечном итоге одна молекула альдегида окисляется, а другая восстанавливается:

$$C_6H_5CHO \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons} \left[C_6H_5-C(O^{\ominus})(OH)-H\right] \xrightarrow{C_6H_5CHO} C_6H_5CH_2O^{\ominus} + C_6H_5COOH \longrightarrow C_6H_5COO^{\ominus} + C_6H_5CH_2OH$$

Этот механизм был предложен на основании кинетических данных, согласно которым скорость реакции зависит от квадрата концентрации альдегида и гидроксид-иона: $\upsilon = k\,[ArCHO]^2 \cdot [OH^-]$. Во многих случаях скорость реакции пропорциональна также и квадрату концентрации гидроксид-иона, т.е. $\upsilon = k\,[ArCHO]^2 \cdot [OH^-]^2$.

Это означает, что источником гидрид-иона здесь становится дианионный тетраэдрический интермедиат, образующийся при депротонировании однозарядного аниона в сильно щелочной среде. Дианионный интермедиат является более сильным донором гидрид-иона по сравнению с моноанионом, поскольку гидрид-ион «выталкивается» сразу двумя отрицательными зарядами:

$$ArCHO \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons} \left[Ar-C(O^{\ominus})(OH)-H\right] \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons} \left[Ar-C(O^{\ominus})_2-H + H_2O\right] \xrightarrow{ArCHO} ArCH_2O^{\ominus} + ArCOO^{\ominus}$$

Чрезвычайно интересная и своеобразная особенность реакции Канниццаро состоит в том, что при перемещении гидрид-иона не происходит обмена со средой. При проведении реакции в тяжелой воде D_2O оба продукта реакции не содержат дейтерия, а в реакции $C_6H_5C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow D\end{smallmatrix}$ весь дейтерий оказывается в $C_6H_5CD_2OH$. Это обстоятельство, по-видимому, указывает на то, что перенос гидрид-иона осуществляется внутримолекулярно в комплексе, образованном альдегидом и одно- или двузарядным анионом тетраэдрического интермедиата. Скорость реакции зависит от природы катиона гидроксида и уменьшается в ряду: $Ca(OH)_2 > TlOH > Ba(OH)_2 > LiOH > NaOH > NR_4^{\oplus}OH^{\ominus}$. Эти данные находятся в согласии с механизмом, при котором перенос гидрид-иона осуществляется в циклическом шестизвенном переходном состоянии, где катион металла связывает оба органических лиганда:

$$ArCHO \underset{}{\overset{MOH}{\rightleftarrows}} \underset{\displaystyle OH}{ArCHOM} \xrightarrow{ArCHO} \left[\text{Ar(HO)(H)C–O}\cdots\text{M}\cdots\text{O=C(H)–Ar}\right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ArCOOH + ArCH_2OM \longrightarrow ArCO\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{M} + ArCH_2OH$$

Диспропорционирование ароматических альдегидов в водном растворе гидроксида калия или натрия практически полностью подавляется в присутствии 18-краун-6-полиэфира, эффективно координирующего эти катионы. Аналогичное влияние оказывают и катализаторы межфазного переноса — четвертичные соли аммония, не способные к координации по карбонильному кислороду. Это служит дополнительным подтверждением приведенного механизма реакции Канниццаро.

16.3.9. ДЕКАРБОНИЛИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ

Своеобразной реакцией альдегидов является их декарбонилирование до углеводорода под действием некоторых комплексов переходных металлов, из которых наиболее эффективен катализатор Уилкинсона — $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$:

$$RCHO \xrightarrow[\text{бензол}]{[(C_6H_5)_3P]_3RhCl} RH + RhClCO[P(C_6H_5)_3]_2 + Ph_3P$$

Алифатические альдегиды декарбонилируются в гомогенном растворе комплекса родия (I) в бензоле уже при 20°C, тогда как для ароматических альдегидов требуется нагревание. Декарбонилирование под действием гомогенных металлокомплексных катализаторов представляет собой внутримолекулярный и стереоселективный процесс, в котором сохраняется конфигурация хирального центра при α-углеродном атоме альдегида:

$$CH_3-\underset{Ph}{\overset{CHO}{C}}-C_2H_5 \xrightarrow[C_6H_5CN;\ 110\ ^\circ C]{RhCl[PPh_3]_3} CH_3-\underset{Ph}{\overset{H}{C}}-C_2H_5 +$$

$$+ RhCl(CO)[PPh_3]_2 + Ph_3P\ .$$

Глава 17
ЕНОЛЫ И ЕНОЛЯТ-ИОНЫ

17.1. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРИ α-УГЛЕРОДНОМ АТОМЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

17.1.1. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ, ИЗОТОПНЫЙ ОБМЕН ВОДОРОДА, РАЦЕМИЗАЦИЯ

Галогенирование карбонильных соединений относится к числу наиболее подробно изученных реакций. Галогенирование альдегидов и кетонов осуществляется исключительно в α-положение по отношению к карбонильной группе и не ускоряется на свету. Галогенирование карбонильных соединений обычно проводят под действием раствора брома, хлора или иода в уксусной кислоте, хлора в соляной кислоте, комплексом брома с диоксаном или ДМФА. Ниже приведены некоторые типичные примеры.

$$Cl-C_6H_4-C(=O)-CH_3 + Br_2 \xrightarrow[50^\circ C]{CH_3COOH} Cl-C_6H_4-C(=O)-CH_2Br;$$
(77%)

$$\text{циклогексанон} + Cl_2 \xrightarrow[20^\circ C]{HCl;\ H_2O} \text{2-хлорциклогексанон}\ (66\%)\ ;$$

$$\text{2-метилциклогексанон} + Cl_2 \xrightarrow{CCl_4\text{-}CH_3COOH} \text{2-хлор-2-метилциклогексанон}\ (85\%)\ .$$

α-Галогенкетоны широко применяются в органическом синтезе в реакциях бимолекулярного нуклеофильного замещения галогена на другие группировки, а также для получения α, β-ненасыщенных кетонов путем дегидрогалогенирования. Так, например, 2-бром-2-метилциклогексанон при обработке пиридином образует 2-метилциклогексен-2-он в результате обычного *E*2-элиминирования.

$$\text{2-бром-2-метилциклогексанон} \xrightarrow[\text{бензол}]{C_5H_5N;\ t^\circ} \text{2-метилциклогексен-2-он}\ (62\%)\ .$$

Галогенирование кетонов катализируется как кислотами, так и основаниями, и скорость галогенирования в присутствии основания намного выше, чем в кислой среде.

При изучении кинетики и механизма галогенирования кетонов было установлено, что скорость кислотно-катализируемой реакции не зависит ни от концентрации, ни от природы галогена. Так, скорость галогенирования ацетона одинакова для бромирования, иодирования и хлорирования и не зависит от концентрации галогена. Аналогичная зависимость была обнаружена и для многих других кетонов: пентанона-3, фенил-*втор*-бутилкетона, 2-метилциклогексанона и др. Это означает, что в медленной, определяющей скорость всей реакции стадии из кетона образуется какая-то реакционноспособная частица, которая затем быстро реагирует с галогеном с образованием α-галогензамещенного кетона, и эта стадия не отражается на скорости всей реакции. Дополнительная информация о механизме этой реакции была получена при изучении дейтероводородного обмена и рацемизации оптически активных карбонильных соединений. Дейтероводородный обмен алифатических и циклических кетонов,

катализируемый кислотой, наблюдается только для атомов водорода при α-углеродных атомах по отношению к карбонильной группе:

$$\text{2-метилциклогексанон} \xrightarrow{D_2O;\ D^+} \text{2,6,6-}D_3\text{-2-метилциклогексанон} + H_2O\ .$$

Для одного и того же кетона скорость кислотно-катализируемого галогенирования равна скорости катализируемого кислотой дейтероводородного обмена в идентичных условиях. Как было обнаружено Ингольдом, кислотно-катализируемая рацемизация оптически активного фенил-*втор*-бутилкетона $C_6H_5COC^*H(CH_3)-CH_2CH_3$ протекает с такой же скоростью, как и кислотно-катализируемое иодирование и дейтероводородный обмен. Аналогичная зависимость имеет место для кислотно-катализируемого галогенирования, изотопного обмена и рацемизации 3-фенил-2-бутанона $C_6H_5C^*H(CH_3)-COCH_3$ и других кетонов.

Это означает, что во всех этих реакциях образуется один и тот же интермедиат, и скорость его образования определяет скорость всего процесса галогенирования, изотопного обмена и рацемизации. Для кислотно-катализируемых реакций галогенирования, рацемизации и водородного обмена таким интермедиатом может быть только енол, который имеет плоскость симметрии и поэтому ахирален. Изомеризация енола в кетон приводит к образованию *R*- или *S*-энантиомера с равной вероятностью. Изотопный обмен водорода и галогенирование исключительно при α-углеродном атоме также согласуются только с механизмом, предусматривающим образование енола в качестве единственного интермедиата:

$$(R)\text{-}CH_3CH_2C^*H(CH_3)-C(=O)C_6H_5 \underset{\text{быстро}}{\overset{\text{медленно, }H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{енол (ахирален)}}{CH_3CH_2C(CH_3)=C(OH)C_6H_5}$$

$$\text{енол} \underset{\text{медленно}}{\overset{\text{быстро}}{\rightleftharpoons}} (S)\text{-}CH_3CH_2C^*H(CH_3)-C(=O)C_6H_5$$

$$\text{енол} \xrightarrow{I_2,\ \text{быстро}} CH_3CH_2CI(CH_3)-C(=O)C_6H_5$$

$$\text{енол} \xrightarrow{D_2O,\ \text{быстро}} CH_3CH_2CD(CH_3)-C(=O)C_6H_5$$

Механизм кислотного катализа изомеризации кетона в енол заключается в протонировании карбонильной группы с последующим

отщеплением протона от α-углеродного атома оксониевой формы. Эта стадия формально подобна процессам *E*1-элиминирования:

$$R^1-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2R^2 + HA \rightleftharpoons R^1-\underset{\underset{\oplus OH}{\|}}{C}-\overset{H}{\underset{H}{C}}-R^2 \xrightleftharpoons{A^{\ominus}} R^1-\underset{\underset{OH}{|}}{C}=CHR^2 + HA .$$

Равновесие протонирования кетона сильно смещено влево, так как карбонильные соединения относятся к очень слабым основаниям. Катион, образующийся при реакции енола с галогеном или катионом дейтерия, стабилизируется отщеплением протона из гидроксильной группы с регенерацией карбонильной группы:

$$\text{H}-\overset{|}{C}-C(=O) \xrightleftharpoons{H^+} \text{H}-\overset{|}{C}-C(=\overset{\oplus}{O}H) \xrightleftharpoons{A^{\ominus}} >C=C(\ddot{O}H)< \xrightarrow{Hal_2}$$

$$\longrightarrow \text{Hal}-\overset{|}{C}-C(=\overset{\oplus}{O}H) + Hal^{\ominus} \longrightarrow \text{Hal}-\overset{|}{C}-C(=O) + HHal$$

Аналогичный ход рассуждений применим и для катализа тех же реакций основанием. Скорость рацемизации, галогенирования и изотопного обмена для фенил-*втор*-бутилкетона оказывается одинаковой и при катализе гидроксид-ионом. Однако скорость этих реакций, катализируемых основанием, в тысячу раз превышает скорость кислотно-катализируемого процесса. Из этого следует, что интермедиат, образующийся в присутствии основания, должен быть гораздо более реакционноспособной частицей по сравнению с ковалентным енолом. Такой частицей может быть только енолят-ион, получающийся в результате отщепления протона от α-углеродного атома карбонильного соединения, как слабой C–H кислоты:

$$(R)\text{-}CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C^*}H-C(=O)C_6H_5 \xrightleftharpoons[\text{быстро}]{B^{\ominus};\ \text{медленно}} CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}\overset{\ominus}{=\!=}C(\overset{..}{=}O)C_6H_5$$

енолят-ион (ахирален)

BH; быстро ⇌ $B^{\ominus}$; медленно: $(S)\text{-}CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C^*}H-C(=O)C_6H_5$

Hal_2 / быстро: $CH_3CH_2\overset{Hal}{\underset{CH_3}{C}}-C(=O)C_6H_5$

D_2O \ быстро: $CH_3CH_2\overset{D}{\underset{CH_3}{C}}-C(=O)C_6H_5$

Плоский, ахиральный енолят-ион равновероятно протонируется или галогенируется по α-углеродному атому с тыла или с фронтальной стороны с образованием рацемической формы кетона или α-галогензамещенного кетона.

В кислой среде, где галогенированию подвергается енольная форма, можно добиться введения в α-положение только одного атома галогена. Галогенкетоны имеют более низкую величину pK_a и протонируются труднее, чем исходный кетон. Это понижает скорость енолизации галогензамещенного кетона, что благоприятствует введению только одного атома галогена. В противоположность этому галогенирование енолят-иона в основной среде невозможно остановить на стадии монозамещения. Енолят-ион по крайней мере в тысячу раз реакционноспособнее самого енола. Кроме того, более высокая кислотность α-галогензамещенного кетона предопределяет более высокую скорость депротонирования по сравнению с депротонированием незамещенного кетона. Поэтому все атомы водорода при обоих α-атомах углерода кетона чрезвычайно легко замещаются на галоген. Галогенирование кетонов с участием енолят-ионов обычно выполняют в бинарной смеси воды и органического растворителя в присутствии гидроксида натрия или калия, где непрерывно создается стационарная концентрация енолят-иона. В этих условиях метилкетоны первоначально образуют 1,1,1-тригалогенкетоны, которые затем подвергаются щелочному расщеплению до галоформа и аниона карбоновой кислоты:

$$\mathrm{RC(=O)CH_3} \xrightarrow[H_2O]{I_2;\ NaOH} \mathrm{R{-}C(=O){-}CI_3} \xrightarrow{NaOH} \left[\mathrm{R{-}C(\ddot{O}{:}^{\ominus})(OH){-}CI_3}\right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \mathrm{RCOO^{\ominus} + CHI_3}$$

Это расщепление носит название галоформенной реакции. На галоформенной реакции основан простейший тест на метилкетоны. Раствор испытуемого образца в ТГФ или диоксане смешивают с водным раствором гидроксида натрия и иода. Быстрое образование желтого осадка иодоформа CHI_3 указывает на наличие метилкетона.

17.1.2. НИТРОЗИРОВАНИЕ КЕТОНОВ

Алифатические и алициклические кетоны, содержащие α-метиленовую группу, нитрозируются под действием азотистой кислоты, изоамилнитрита или хлористого нитрозила. Реакционноспособной формой при нитрозировании является енол:

$$R^1{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_2R^2 \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R^1{-}\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}{=}CHR^2 \xrightarrow{HNO_2} R^1{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\overset{\overset{\displaystyle N{=}O}{|}}{C}HR^2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R^1{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\overset{\overset{\displaystyle N{-}OH}{\|}}{C}R^2 \quad .$$

α-Нитрозосоединение изомеризуется в более стабильное α-оксииминопроизводное (изонитрозосоединение). Направление нитрозирования несимметричных кетонов соответствует образованию более стабильного енола и приводит к введению нитрозогруппы у наиболее замещенного α-углеродного атома. α-Оксииминопроизводные восстанавливают цинком и уксусной кислотой в α-аминокетоны, используемые в синтезе пирролов по Кнорру:

$$R^1{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\underset{\underset{\displaystyle N{-}OH}{\|}}{C}R^2 \xrightarrow[CH_3COOH]{Zn} R^1{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\underset{\underset{\displaystyle NH_2}{|}}{C}HR^2 \, .$$

α-Аминокетоны можно обычным образом восстанавливать до α-аминоспиртов. С другой стороны, α-оксиминокетоны после кислотного гидролиза дают 1,2-дикетоны:

$$C_6H_5{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[HCl]{C_5H_{11}ONO} \underset{(65\%)}{C_6H_5{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\overset{\overset{\displaystyle N{-}OH}{\|}}{C}{-}CH_3} \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4}$$

$$\longrightarrow \underset{(70\%)}{C_6H_5{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_3}$$

17.1.3. КЕТО-ЕНОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ

В предыдущем разделе был описан механизм катализируемой кислотой енолизации кетонов. В действительности кетоны находятся в равновесии с енольной формой и кислота только ускоряет взаимопревращение обеих форм. Равновесие двух форм: кетонной и енольной, отличающихся положением атома водорода и двойной связи, принято называть кето-енольной таутомерией.

Для незамещенных и пространственно не затрудненных кетонов равновесная концентрация енола очень мала и колеблется в интервале от $8 \cdot 10^{-6}\%$ — для ацетона до $10^{-4}\%$ — для циклогексанона. Из этого следует, что для кетонов кето-форма гораздо более стабильна, чем изомерная енольная форма. Иначе говоря, это означает, что енол является на несколько порядков более сильной O–H-кислотой, чем кетон — C–H-кислотой. В соответствии с основным принципом термодинамики соотношение кетонной и енольной форм прямо пропорционально соотношению величин pK_a двух этих форм, т.е. обратно пропорционально кислотности двух форм. Чем более слабой C–H-кислотой по сравнению с енолом является кето-форма, тем выше ее содержание в смеси двух таутомеров. Для замещенных кетонов или пространственно затрудненных кетонов ситуация может резко измениться. Так, например, пентафторацетон CF_3COCHF_2 практически нацело енолизован и превращается в кето-форму только при нагревании в растворе трифторуксусной кислоты при 100°C:

$$CF_3C(OH){=}CF_2 \xrightarrow[100^\circ C]{CF_3COOH} CF_3C({=}O){-}CHF_2 .$$

Полная енолизация характерна и для других полифторзамещенных кетонов, например:

$$\text{(енол: перфторциклогексенол)} \rightleftarrows \text{(2,2,3,3,4,4,5,5,6-нонафторциклогексанон)}$$

(99,99%) (0,01%)

Для пространственно затрудненных кетонов, содержащих две или три объемные мезитильные группы, енольная форма также более стабильна, чем кето-форма.

$$\underset{CH_3}{\mathrm{Mes}\overset{}{C}}=\overset{OH}{C}\text{-Mes} \xrightarrow[CH_3OH]{HCl;\ 60°C} \text{Mes-}\underset{CH_3}{CH}\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-Mes}$$

где Mes = мезитил ($2,4,6-(CH_3)_3C_6H_2$)

Это превращение осуществляется при длительном кипячении в спиртовом растворе хлористого водорода. Но даже в этих условиях енол $Mes_2C{=}C(OH)Mes$ не изомеризуется в кетон.

Содержание енольного таутомера резко возрастает для 1,3-дикетонов и 1,3-кетоэфиров. Доля енольной формы для жидкого ацетилацетона составляет 80%, а для ацетоуксусного эфира 8%. Столь сильное изменение положения таутомерного равновесия, несомненно, обусловлено образованием очень прочной внутримолекулярной водородной связи в еноле. Водородная связь понижает кислотность енольной формы и, следовательно, увеличивает термодинамическую стабильность такого енола:

$$H_3C{-}\underset{\|\atop O}{C}{-}CH_2{-}\underset{\|\atop O}{C}{-}CH_3 \rightleftharpoons H_3C{-}\underset{|\atop O{-}H\cdots}{C}{=}\underset{|\atop H}{C}{-}\underset{\|\atop O}{C}{-}CH_3$$

(20%) ацетилацетон (80%)

$$H_3C{-}\underset{\|\atop O}{C}{-}CH_2{-}\underset{\|\atop O}{C}{-}OC_2H_5 \rightleftharpoons H_3C{-}\underset{|\atop O{-}H\cdots}{C}{=}\underset{|\atop H}{C}{-}\underset{\|\atop O}{C}{-}OC_2H_5$$

(92%) ацетоуксусный эфир (8%)

Данные ИК- и ЯМР-спектроскопии подтверждают наличие внутримолекулярной водородной связи в еноле. Положение равновесия для 1,3-дикетонов и 1,3-кетоэфиров в значительной степени зависит от природы растворителя. Протонные растворители разрушают внутримолекулярную водородную связь в еноле за счет образования межмолекулярной водородной связи. Более полярная кето-форма, наоборот, стабилизируется с помощью водородной связи с полярными молекулами воды или спирта. В результате доля енола в водном растворе снижается до 23% для ацетилацетона и до 6% для ацетоуксусного эфира. Неполярные

растворители способствуют енолизации, так как стабилизируют малополярную циклическую енольную форму и дестабилизируют полярную кето-форму. Данные, приведенные в табл. 17.1, убедительно подтверждают выводы о влиянии структурных факторов и природы растворителя на положение кето-енольного таутомерного равновесия для 1,3-дикарбонильных соединений.

Енольная форма ацетоуксусного эфира в индивидуальном виде была выделена Л. Кнорром при обработке сухим газообразным HCl суспензии его натриевого енолята в петролейном эфире при −78°C. Чистая кетонная форма ацетоуксусного эфира кристаллизуется из раствора ацетоуксусного эфира в гексане при −78°C. При хранении обе формы с измеримой скоростью превращаются друг в друга до достижения равновесия. Подобным же образом были выделены при очень низкой температуре енольные формы многих других 1,3-кетоэфиров и 1,3-дикетонов.

К сожалению, этот способ непригоден для получения енольной формы альдегидов и кетонов с одной карбонильной группой. Виниловый спирт — енол уксусного альдегида — образуется при термической дегидратации этиленгликоля в глубоком вакууме при 900°C в сосуде из стекла пирекс:

$$HOCH_2CH_2OH \xrightarrow[0{,}02 \text{ мм рт. ст.}]{900°C} CH_2{=}CH(OH) + H_2O .$$

Этот простейший енол изомеризуется в более стабильный ацетальдегид примерно за 30 мин при 25°C в отсутствие катализа-

Таблица 17.1

Кето-енольная таутомерия карбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений, $K_{равн}$ = [енол]/[кетон]

Соединение	$K_{равн}$ = [енол]/[кетон] в водном растворе	Содержание енола, %		
		в исходном соединении	в водном растворе	в растворе в гексане
Уксусный альдегид	10^{-5}	–	10^{-3}	–
Ацетон	$8 \cdot 10^{-8}$	–	10^{-6}	–
Пентанон-3	$2 \cdot 10^{-8}$	–	10^{-6}	–
Циклопентанон	$1 \cdot 10^{-7}$	–	10^{-5}	–
Циклогексанон	$5 \cdot 10^{-6}$	–	10^{-4}	–
Ацетофенон	$2 \cdot 10^{-7}$	–	10^{-5}	–
Ацетоуксусный эфир	$7 \cdot 10^{-2}$	8	6	50
Ацетилацетон	$2{,}3 \cdot 10^{-1}$	80	23	90
Циклогексан-дион-1,3	20	100	98	100

торов и чрезвычайно быстро в обычной стеклянной посуде, поскольку обычное стекло обладает щелочной реакцией. Для винилового спирта с помощью микроволновой спектроскопии были определены структурные параметры енола, приведенные на схеме:

1,332 Å
H 119,3° 123,5° H
1,078 Å 1,079 Å
C=C
1,090 Å 1,373 Å
H 121,5° 126° O
H 0,956 Å

Енол ацетона образуется при фотолизе пентанона-2 в газовой фазе:

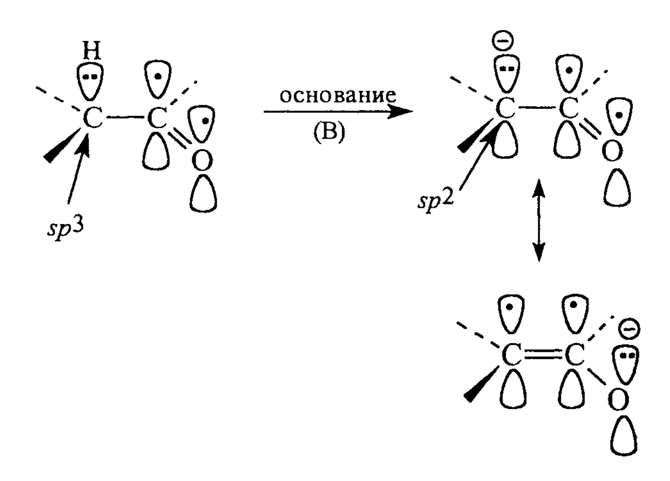
$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{h\nu} CH_3-\overset{\overset{OH}{|}}{C}=CH_2 + CH_2=CH_2 .$$

Он также очень быстро изомеризуется в ацетон. Согласно современным данным, константа равновесия для превращения кето-формы в енол для уксусного альдегида CH_3CHO оценивается в $5 \cdot 10^{-5}$, а для ацетона — порядка $8 \cdot 10^{-8}$. Это означает, что для простых альдегидов и кетонов кето-форма на 12—14 ккал/моль стабильнее енольной формы. Это различие резко уменьшается для 1,3-дикетонов, где уже енол является более стабильным таутомером.

17.2. КИСЛОТНОСТЬ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Депротонирование альдегида или кетона, приводящее к образованию енолят-иона, происходит в такой конформации карбонильного соединения, когда связь C—H в α-положении ориентирована параллельно *p*-орбитали карбонильной группы.

Гибридизация α-углеродного атома в енолят-ионе изменяется от sp^3 до sp^2, и его заполненная *p*-орбиталь перекрывается с *p*-орбиталью карбонильной группы. Это приводит к делокализации отрицательного заряда в енолят-ионе между α-углеродным атомом и атомом кислорода, причем наибольшая доля заряда сосредоточена на более электроотрицательном, менее поляризуемом и более жестком атоме кислорода. Углеродный центр является более поляризуемым, мягким центром енолят-иона:



Стабилизация енолят-иона за счет сопряжения уменьшает величину $\Delta G°$ для депротонирования карбонильного соединения и уменьшает тем самым значение pK_a для карбонильных соединений по сравнению с алканом.

Стабилизация енолят-иона по своей природе подобна стабилизации карбоксилат-иона (гл. 18, ч. 3). Карбонильные соединения более сильные C—H-кислоты, чем алканы, по той же самой причине, по которой карбоновые кислоты более сильные O—H-кислоты по сравнению со спиртами. В обоих случаях усиление кислотных свойств обусловлено стабилизацией двух мезомерных анионов — карбоксилат- и енолят-ионов. В таблице 17.2 приведе-

Таблица 17.2

C—H кислотность некоторых C—H-кислот в воде

Класс соединений	Соединение	pK_a
1,3,5-Трикетоны	триацетилметан $CH(COCH_3)_3$	5,0
1,3-Дикетоны	$CH_3COCH_2COCH_3$ (ацетилацетон)	9,0
1,3-Кетоэфиры	$CH_3COCH_2COOC_2H_5$ (ацетоуксусный эфир)	10,7
1,3-Динитрилы	$CH_2(CN)_2$ (динитрил малоновой кислоты)	11,2
1,3-Диэфиры карбоновых кислот	$CH_2(COOC_2H_5)_2$ (малоновый эфир)	13,0
Ацилгалогениды	$CH_3C(O)Cl$ (хлористый ацетил)	~16
Альдегиды	CH_3CHO (уксусный альдегид)	~18
Кетоны	CH_3COCH_3 (ацетон)	~20
Сложные эфиры	$CH_3COOCH_2CH_3$ (этилацетат)	~25
Нитрилы	CH_3CN (ацетонитрил)	~25
N,N-Диалкиламиды	$CH_3CON(CH_3)_2$ (N,N-диметилацетамид)	~30

ны данные по кислотности некоторых карбонильных соединений, сложных эфиров, амидов, нитрилов и 1,3-дикарбонильных соединений.

Из данных, представленных в табл. 17.2, следует, что кислотность сложных эфиров, нитрилов и, особенно, амидов значительно уступает кислотности альдегидов и кетонов. Это указывает на меньшую стабильность енолят-ионов сложных эфиров и, особенно N,N-диалкиламидов, по сравнению с енолят-ионами кетонов. С другой стороны, 1,3-дикарбонильные соединения являются более сильными кислотами, чем альдегиды и кетоны. 1,3-Дикарбонильные соединения по своей кислотности превосходят воду (рK_a = 15,7) и этанол (рK_a = 16). Енолят-ионы 1,3-дикарбонильных соединений отличаются особо высокой стабильностью, так как отрицательный заряд делокализован с помощью обеих карбонильных групп, причем две ацетильные группы оказывают более сильный эффект, чем две сложноэфирные группы:

$$CH_3C(=O)CH_2C(=O)CH_3 \xrightarrow{B^{\ominus}} BH + CH_3\text{-}C(=O)\text{-}\overset{\ominus}{C}H\text{-}C(=O)\text{-}CH_3 \longleftrightarrow$$

$$\longleftrightarrow CH_3C(O^{\ominus}){=}CHC(=O)CH_3 \longleftrightarrow CH_3C(=O)CH{=}C(O^{\ominus})\text{-}CH_3$$

Альдегиды, кетоны, сложные эфиры, N,N-диалкиламиды и нитрилы относятся к группе слабых С—Н-кислот. Для их депротонирования требуется использовать сильные основания. Если для этой цели взять алкоксид-ион, например $CH_3CH_2O^-$ (рK_a этанола = 16), в равновесии будет присутствовать только ~0,01% енолят-иона ацетона или другого кетона с рK_a ~ 20:

$$\underset{(\sim 99{,}99\%)}{CH_3C(=O)CH_3} + C_2H_5O^{\ominus} \rightleftharpoons \underset{(\sim 0{,}01\%)}{CH_3C(\overset{\ominus}{O})\text{=}CH_2} + C_2H_5OH\ .$$

Для полного превращения карбонильного соединения в енолят-ион необходимо применять сильные основания, такие как NaH, KH, $(C_6H_5)_3C^-Na^+$, в апротонных растворителях ТГФ, ДМЭ, ДМСО. Наилучшие результаты дает использование пространственно затрудненных оснований — диизопропиламида лития (ЛДА)

$Li^{\oplus}\overset{\ominus}{N}(C_3H_7\text{-}изо)_2$, а также бис-(триметилсилил)амидов лития или натрия:

$$[(CH_3)_3Si]_2\overset{\ominus}{N}\,Na^{\oplus} \quad \text{или} \quad \text{2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития } (N{-}Li)$$

$$\underset{pK_a\sim 20}{\text{циклогексанон}} \xrightarrow[\text{гексан-ТГФ; }-78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}изо)_2} \underset{(100\%)}{\text{енолят лития циклогексанона } (O^{\ominus}Li^{\oplus})} + \underset{pK_a\sim 40}{HN(C_3H_7\text{-}изо)_2};$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[\text{эфир; }-78^\circ C]{NaN[Si(CH_3)_3]_2} \underset{(100\%)}{CH_3\underset{\overset{\vdots}{O}{}^{\ominus}\,Na^{\oplus}}{C}{=}CH_2} + HN[Si(CH_3)_3]_2;$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC(CH_3)_3 + LiN(C_3H_7\text{-}изо)_2 \xrightarrow[\text{гексан-ТГФ}]{-78^\circ C}$$

$$\underset{(100\%)}{CH_2{=}\underset{\overset{\vdots}{O}{}^{\ominus}\,Li^{\oplus}}{C}{-}OC(CH_3)_3} + HN(C_3H_7\text{-}изо)_2$$

ЛДА получают металлированием диизопропиламина *н*-бутиллитием в системе гексан–ТГФ при низкой температуре:

$$(C_3H_7\text{-}изо)_2NH + н\text{-}C_4H_9Li \xrightarrow[\text{гексан -ТГФ}]{-78^\circ C} LiN(C_3H_7\text{-}изо)_2 + C_4H_{10}.$$

Он растворим в ТГФ и его немедленно используют, не выделяя из раствора.

Кетоны, сложные эфиры, нитрилы, N,N-диалкиламиды, все дикарбонильные соединения нацело переводятся в соответствующий енолят-ион при обработке раствором ЛДА в ТГФ при −78°С, так как для самого $HN(C_3H_7\text{-}изо)_2$ $pK_a = 40$. Еще более удобен для получения щелочных енолятов бис-(триметилсилил)амид лития или натрия, растворимый даже в эфире. С помощью одного из этих реагентов еноляты могут быть выделены индивидуально. Так, при реакции ЛДА с третбутилацетатом в ТГФ при −78°С

с последующим осаждением гексаном можно выделить литиевую соль *трет*-бутилацетата:

$$\underset{pK_a\sim 25}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OC(CH_3)_3} + LiN(C_3H_7\text{-}изо)_2 \xrightarrow[\text{ТГФ-гексан}]{-78^\circ C}$$

$$CH_2{=}\underset{\underset{O\,Li}{|}}{C}{-}OC(CH_3)_3 + \underset{pK_a\sim 40}{HN(C_3H_7\text{-}изо)_2}$$

Аналогичным образом могут быть выделены и другие щелочные еноляты. Енолят-ионы кетонов и сложных эфиров стабильны, как правило, только при низкой температуре. В синтетической практике щелочные еноляты не выделяют, а сразу же используют для дальнейших превращений.

17.3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Енолят-ионы относятся к числу классических представителей амбидентных* анионов с двумя различными реакционными центрами: углеродом и кислородом, связанными в единую сопряженную систему. Енолят-ионы представляют собой самый важный класс амбидентных анионов, чрезвычайно широко используемых в органическом синтезе, прежде всего для создания новой углерод-углеродной связи в реакциях алкилирования, ацилирования и различных конденсациях. Известны многочисленные примеры реакций и по углеродному, и по кислородному центрам енолят-ионов. Направление реакции сложным образом зависит от сочетания целого ряда факторов (О.А. Реутов, И.П. Белецкая, А.Л. Курц):

1) природы электрофильного агента,
2) природы уходящей группы,
3) строения енолят-иона,
4) природы противоиона у енолят-иона,
5) характера растворителя.

Соотношение продуктов нуклеофильного замещения углеродным и кислородным центрами енолят-иона, т.е. соотношение продуктов С/О-замещения, в принципе, зависит от всех перечисленных факторов. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что природа противоиона и растворителя в

---

*Амби (лат.) — дву.

большинстве случаев не играют решающей роли в направлении С- или О-замещения, которое определяется в первую очередь совместным действием первых трех факторов.

С помощью принципа ЖМКО или, более надежно, с помощью метода граничных орбиталей для енолят-ионов кетонов, 1,3-дикетонов и 1,3-кетоэфиров можно вывести весьма простое, хотя и не универсальное правило, согласно которому мягкие электрофильные агенты атакуют мягкий углеродный центр, а жесткие электрофильные агенты — жесткий кислородный центр енолят-иона. К мягким электрофильным агентам относятся галогены, источники положительно заряженного галогена (NBS, гипогалогениты), сульфенилгалогениды RSCl, RSBr, селенилгалогениды RSeCl; OH^+, $FClO_3$; алкилбромиды, алкилиодиды и др. К жестким электрофильным агентам следует отнести ацилгалогениды, ангидриды карбоновых кислот, триалкилгалогенсиланы, германы и станнаны, фосфорилирующие агенты типа $(RO)_2POCl$, сульфонилгалогениды RSO_2Cl, алкилсульфонаты. Ниже приведены некоторые наиболее типичные примеры:

Циклогексанон $\xrightarrow[\text{2) } (CH_3)_3SiCl]{\text{1) ЛДА; ТГФ; }-78°C}$ 1-$OSi(CH_3)_3$-циклогексен ;
(99%)

$$CH_3CH_2\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2) } (CH_3CO)_2O]{\text{1) } [(CH_3)_3Si]_2NNa;\ -78°C} CH_3CH_2\underset{\underset{O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3}{|}}{C}=CHCH_3\ ;$$
(100%)

Циклогексанон $\xrightarrow[\text{2) NBS}]{\text{1) ЛДА; ТГФ; }-78°C}$ 2-Br-циклогексанон ;
(83%)

$$C_6H_5SSC_6H_5 + Cl_2 \longrightarrow 2C_6H_5SCl\ ;$$

Циклогексанон $\xrightarrow[\text{2) } C_6H_5SCl]{\text{1) ЛДА; ТГФ; }-78°C}$ 2-SC_6H_5-циклогексанон ;
(86%)

$$\text{циклопентанон} \xrightarrow[\text{2) } C_6H_5SeBr]{\text{1) ЛДА; ТГФ; } -78^\circ C} \text{2-}(C_6H_5Se)\text{циклопентанон}$$

(89%)

Фенилселенилбромид, как мягкий электрофильный агент, атакует исключительно мягкий углеродный центр енолят-анионов. Образующиеся при этом α-фенилселенозамещенные кетоны после обработки перекисью водорода отщепляют C_6H_5SeOH и дают α, β-ненасыщенные еноны. Конечный результат этого двустадийного процесса состоит, таким образом, во введении двойной связи в α, β-положение по отношению к карбонильной группе. В качестве интермедиата в этой реакции, по-видимому, образуется фенилселеноксид, который подвергается внутримолекулярному *син*-элиминированию в исключительно мягких условиях:

$$H{-}C{-}CH{-}C(=O){-}R \xrightarrow[\text{2) } C_6H_5SeBr;\ -20^\circ C]{\text{1) ЛДА; ТГФ; } -78^\circ C} H{-}C{-}CH(SeC_6H_5){-}C(=O){-}R \xrightarrow[20\text{–}60^\circ C]{H_2O_2}$$

$$\longrightarrow \left[H{-}C{-}C(Se^{\oplus}(O^{\ominus})C_6H_5){-}C(=O){-}R \right] \xrightarrow{20\text{–}60^\circ C} \rangle C{=}C{-}C(=O){-}R + C_6H_5SeOH.$$

син-элиминирование

α, β-Ненасыщенные кетоны получаются с очень хорошим выходом, и этот метод получения α, β-ненасыщенных енонов по своей селективности может с успехом конкурировать с двухстадийным процессом бромирования — дегидробромирования кетонов или получением енонов с помощью альдольной конденсации:

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[\text{2) PhSeBr; 3) } H_2O_2]{\text{1) ЛДА; ТГФ; } -78^\circ C} \text{циклогекс-2-енон}.$$

(55%)

Таким же способом можно получать и α, β-ненасыщенные сложные эфиры и нитрилы.

$$\text{C}_6\text{H}_{11}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3 \xrightarrow[\text{2) PhSeBr; 3) } H_2O_2]{\text{1) ЛДА; ТГФ; }-78^{\circ}C} \text{C}_6\text{H}_9-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$$

(96%)

$$CH_3(CH_2)_4CH_2C\equiv N \xrightarrow[\text{2) PhSeBr; 3) } H_2O_2]{\text{1) ЛДА; ТГФ; }-78^{\circ}C} CH_3(CH_2)_3CH=CHC\equiv N$$

(80%)

17.3.1. АЛКИЛИРОВАНИЕ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Наиболее важными и подробно изученными реакциями с участием енолят-ионов кетонов, сложных эфиров, 1,3-кетоэфиров и 1,3-дикетонов являются реакции алкилирования. Это один из распространенных способов создания новой углерод-углеродной связи. Алкилирование енолят-ионов представляет собой разновидность S_N2-реакций у насыщенного атома углерода с той лишь особенностью, что у нуклеофильного агента имеется два центра, связанных в единую сопряженную систему. Направление С- или О-алкилирования енолят-иона зависит главным образом от природы уходящей группы и радикала в RX. Если уходящая группа относится к жестким основаниям Льюиса, преобладает замещение под действием жесткого кислородного центра енолят-иона. Преимущественное образование алкиловых эфиров енолов наблюдается при алкилировании щелочных енолятов и «свободных» диссоциированных енолят-ионов алкилтозилатами, алкилтрифлатами ($ROSO_2CF_3$) и другими алкилсульфонатами. В тех случаях, когда уходящая группа представляет собой мягкое основание — иодид, бромид и тиоцианат, преобладает замещение под действием мягкого углеродного центра енолят-ионов кетонов, 1,3-кетоэфиров и 1,3-дикетонов. В табл. 17.3 приведены некоторые наиболее типичные примеры зависимости направления С- и О-алкилирования щелочных енолятов от природы уходящей группы и радикала алкилирующего агента:

$$R^1-\underset{\underset{O}{\vdots}}{C}\overset{\ominus}{=}CHR^2 + AlkX \longrightarrow R^1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{Alk}{\underset{|}{C}}HR^2 + R^1-\underset{OAlk}{\underset{|}{C}}=CHR^2;$$

$$\left[\mathrm{RC(O)\overset{\ominus}{C}HC(O)OCH_2CH_3}\right]^{\ominus} + \mathrm{AlkX} \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{} \mathrm{RC(O){-}CH(Alk){-}C(O)OCH_2CH_3} + \mathrm{(AlkO)C(R){=}CH{-}C(O)OCH_2CH_3}$$

транс-О-изомер

$$\left[\mathrm{RC(O)\overset{\ominus}{C}HC(O)R}\right]^{\ominus} + \mathrm{AlkX} \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{} \mathrm{RC(O){-}CH(Alk){-}C(O)R} + \mathrm{(AlkO)C(R){=}CH{-}C(O)R}$$

транс-О-изомер

Из данных, приведенных в табл. 17.3, следует, что в общем случае образуется смесь продуктов С- и О-алкилирования с преобладанием одного из изомеров. Однако в отдельных случаях алкилирование енолят-ионов отличается очень высокой региоселективностью, что позволяет осуществить избирательное С- или О-алкилирование:

$$\left[\mathrm{CH_3C(O)\overset{\ominus}{C}HC(O)OC_2H_5}\right]^{\ominus} + \mathrm{CH_3X} \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{20^\circ\mathrm{C}} \mathrm{CH_3C(O){-}CH(CH_3){-}C(O)OC_2H_5} + \mathrm{(CH_3O)C(CH_3){=}CH{-}C(O)OC_2H_5}$$

	С-изомер	О-изомер
X = I	(97%)	(3%)
X = OTs	(3%)	(97%)

Таблица 17.3

С- и О-алкилирование щелочных енолятов кетонов, 1,3-дикетонов и 1,3-кетоэфиров

Карбонильные соединения	Противоион и растворитель	Алкилирующий агент	О/С-отношение продуктов реакции
$C_6H_5COCH(CH_3)CH_3$	Na^+; ДМЭ	CH_3I	0,0 (только С-изомер)
–"–	–"–	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0,0 (только С-изомер)
–"–	Na^+; диглим	C_2H_5Br	0,61
–"–	–"–	C_2H_5OTs	2,4
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	K^+; ГМФТА	C_4H_9OTs	9,0
–"–	–"–	CH_3OTs	8,1
–"–	–"–	CH_3Br	0,16
–"–	–"–	CH_3I	0,05
–"–	–"–	CH_3CH_2Cl	1,5
–"–	–"–	$(CH_3)_2CHCl$	4,3
–"–	–"–	$(CH_3)_2CHBr$	2,2
–"–	–"–	$CH_2{=}CHCH_2OTs$	0,28
–"–	–"–	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0,0 } только С-изомер
–"–	–"–	$CH_2{=}CHCH_2I$	0,0 } только С-изомер
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	K^+; ГМФТА	$(CH_3)_3CCH_2Cl$	100
–"–	–"–	CH_3OCH_2Cl	100
–"–	–"–	$C_6H_5CH_2Cl$	0,06
$CH_3COCH_2COCH_3$	$N^+(C_4H_9)_4$; $CHCl_3$	CH_3I	0,01
⬡=O	Na^+; ГМФТА	$C_6H_5CH_2Br$	0,0 (только С-изомер)
⬡=O	$N^+(C_4H_9)_4$; ТГФ	CH_3Br	0,0 (только С-изомер)
⬡=O	–"–	$BrCH_2COOCH_3$	0,0 (только С-изомер)
⬡=O	–"–	C_4H_9Br	0,0 (только С-изомер)
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	Li^+; ТГФ	$C_6H_5CH_2Br$	0,0 (только С-изомер)
–"–	–"–	CH_3CH_2Br	0,0 (только С-изомер)

$$(CH_3)_2CH\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH(CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ CH_3I;\ -78^\circ C]{1)\ KH;\ ТГФ\ -78^\circ C} (CH_3)_2CH\underset{\underset{O}{\|}}{C}C(CH_3)_3 \,.$$

(98%)

С-алкилирование становится единственным направлением реакции для метилиодида, легко поляризуемых аллил- и бензилбромидов и иодидов, эфиров α-бромкарбоновых кислот и α-бромкетонов. Электрофильные агенты с жестким радикалом — α-хлорэфиры $ClCH_2OR$, α-хлорамины $ClCH_2NR_2$ алкилируют енолят-ионы только по атому кислорода.

Атом кислорода енолят-иона стерически более доступен электрофильной атаке, чем его углеродный центр. С-алкилирование более чувствительно к влиянию стерических эффектов и в алкилирующем агенте, и в еноляте, поскольку в продукте С-алкилирования атом углерода находится в тетраэдрической sp^3-конфигурации, в противоположность планарной sp^2-конфигурации, возникающей при О-алкилировании. Таким образом, пространственные препятствия благоприятствуют О-алкилированию. Действительно, для вторичных алкилгалогенидов, например *изо*-пропилхлорида, О/С-отношение выше, чем для алкилирующих агентов с первичным радикалом. Неопентилхлорид вследствие стерических затруднений алкилирует енолят-ионы только по атому кислорода.

17.3.2. РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Для несимметричных кетонов существует еще одна самостоятельная проблема региоселективности С-алкилирования. Состав смеси изомерных енолятов, образующихся при депротонировании несимметричного кетона, определяется кинетическими или термодинамическими факторами, поэтому следует проводить четкое различие между кинетически и термодинамически контролируемыми реакциями енолят-ионов. В условиях кинетического контроля два образующихся изомерных енолята не превращаются друг в друга, и соотношение продуктов реакции равно соотношению исходных щелочных енолятов:

$$R^1CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2R^2 \xrightarrow[ТГФ;\ -78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}изо)_2} R^1CH{=\!=}\underset{\underset{O\ Li^{\oplus}}{\ominus\|}}{C}-CH_2R^2 + R^1CH_2-\underset{\underset{O\ Li^{\oplus}}{\|\ominus}}{C}{=\!=}CHR^2$$

$$\downarrow -78^\circ C,\ (CH_3)_3SiCl \qquad\qquad \downarrow -78^\circ C,\ (CH_3)_3SiCl$$

$$R^1CH{=}\underset{\underset{OSi(CH_3)_3}{|}}{C}-CH_2R^2 \qquad\qquad R^1CH_2-\underset{\underset{OSi(CH_3)_3}{|}}{C}{=}CHR^2$$

Если возможно взаимное превращение изомерных енолятов, устанавливается равновесие, положение которого определяется термодинамической устойчивостью енолятов. В этом случае в продуктах реакции всегда будет преобладать термодинамически наиболее устойчивый изомер:

$$R^1CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2R^2 \xrightleftharpoons{B^\ominus} R^1CH\overset{..}{=}\underset{\underset{O\ Li^\oplus}{\ominus\|}}{C}-CH_2R^2 +$$

$$+ R^1CH_2-\underset{\underset{O^\ominus}{|}}{C}\overset{..}{=}CHR^2\ Li^\oplus \xrightarrow{(CH_3)_3SiCl} R^1CH=\underset{\underset{OSi(CH_3)_3}{|}}{C}-CH_2R^2 + R^1CH_2-\underset{\underset{OSi(CH_3)_3}{|}}{C}=CHR^2$$

Кинетический контроль имеет место в тех случаях, когда для получения енолятов используют литиевые соли сильных пространственно затрудненных оснований: $LiN(C_3H_7\text{-}i)_2$; $LiN(C_6H_{11})-C_3H_7-i$; $[(CH_3)_3Si]_2NLi$; Li–N(2,2,6,6-тетраметилпиперидил) [структура: H_3C, CH_3 / H_3C, CH_3] в апротонной среде (ТГФ, эфир, ДМЭ) при низкой температуре (−78°С), в отсутствие избытка карбонильного соединения и при медленном прибавлении кетона к избытку основания. Если основание медленно добавлять к избытку кетона, то в присутствии кетона, как донора протона, между енолятами устанавливается равновесие. Состав изомерной смеси енолят-ионов в условиях как кинетического, так и термодинамического контроля определяют с помощью О-силилирования под действием триметилхлорсилана. Соотношение триметилсилиловых эфиров енолов точно отражает соотношение щелочных енолятов в растворе. Как следует из данных, представленных в табл. 17.4, соотношение щелочных енолятов несимметричных кетонов резко различается в кинетически и термодинамически контролируемых условиях. При кинетическом контроле преобладает менее замещенный енолят, поскольку отщепление пространственно менее затрудненного протона под действием стерически затрудненного основания происходит гораздо быстрее, чем отщепление протона из другого, стерически затрудненного α-положения. Однако в равновесной смеси при термодинамическом контроле преобладает более замещенный енолят. С увеличением числа алкильных заместителей возрастает устойчивость двойной углерод-

Таблица 17.4

Соотношение енолят-ионов несимметричных кетонов в условиях кинетического и термодинамического контроля

Кетон	Енолят-ион	Содержание енолятов, %	
		при кинетическом контроле	при термодинамическом контроле
$\overset{O}{\|}$ CH_3 (цикл)	$O^{\ominus}$ CH_3 (цикл)	28	94
	$^{\ominus}O$ CH_3 (цикл)	72	6
$CH_3(CH_2)_4COCH_3$	$CH_3(CH_2)_3CH{\overset{\ominus}{=}}\overset{O}{C}-CH_3$	25	87
	$CH_3(CH_2)_4-\overset{O}{C}{\overset{\ominus}{=}}CH_2$	75	13
$(CH_3)_2CHCOCH_2CH_3$	$(CH_3)_2C{\overset{\ominus}{=}}\overset{O}{C}-CH_2CH_3$	1	–
	$(CH_3)_2CH-\overset{O}{C}{\overset{\ominus}{=}}CH-CH_3$	99	–
O (бицикл)	$^{\ominus}O$ (бицикл)	10	66
	$O^{\ominus}$ (бицикл)	90	34
$C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_3$	$C_6H_5CH{\overset{\ominus}{=}}\overset{O}{C}-CH_3$	–	98
	$C_6H_5CH_2-\underset{O^{\ominus}}{C}{=}CH_2$	–	2

углеродной связи, что непосредственно отражается и на стабильности енолят-иона.

С-Алкилирование литиевых или натриевых енолятов несимметричных кетонов не отличается высокой региоселективностью из-за низкой скорости реакции, способствующей взаимной изомеризации енолят-ионов:

$$\text{2-метилциклопентанон} \xrightarrow[\text{2) } CH_3I;\ 20^\circ C]{\text{1) } LiN(C_3H_7\text{-}i)_2;\ ДМЭ;\ -78^\circ C} \text{2,2-диметилциклопентанон (70\%)} + \text{2,5-диметилциклопентанон (30\%)}.$$

$$\text{натриевый енолят 4-}C(CH_3)_3\text{-2-метилциклогексанона} \xrightarrow{CH_2{=}CHCH_2Br} \text{2-аллил-2-метил-4-}C(CH_3)_3\text{-циклогексанон (15\%)} + \text{(35\%)} + \text{(50\%)} + \text{2-аллил-6-метил-4-}C(CH_3)_3\text{-циклогексанон 15\%}.$$

Замена лития в качестве противоиона на объемистый катион тетрабутиламмония способствует более высокой региоселективности алкилирования енолятов циклогексанона и его производных:

$$\text{1-}OSi(CH_3)_3\text{-2-метилциклогексен} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{N(C_4H_9)_4F} \text{енолят } \overset{\oplus}{O}N(C_4H_9)_4 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{RBr} \text{2-R-6-}CH_3\text{-циклогексанон (80\% \textit{транс}-изомера)} + \text{(20\% \textit{цис}-изомера)}$$

80% *транс*-изомера

20% *цис*-изомера

$R = C_6H_5CH_2;\ CH_2{=}CHCH_2;$
н-$C_4H_9;\ CH_2C(O)OEt$

Реакция С-алкилирования щелочных енолятов часто сопровождается образованием продуктов С,С-диалкилирования. Исходный енолят-ион реагирует с продуктом моноалкилирования с образованием енолят-иона алкилированного кетона, который далее подвергается повторному алкилированию:

$$R^1CH{=}C(O^\ominus){-}R^2 + R^1{-}CH(Alk){-}C({=}O){-}R^2 \longrightarrow R^1{-}C(Alk){=}C(O^\ominus){-}R^2 + R^1CH_2{-}C({=}O){-}R^2\ ;$$

$$R^1{-}C(Alk){=}C(O^\ominus){-}R^2 + AlkHal \longrightarrow R^1{-}C(Alk)_2{-}C({=}O){-}R^2\ .$$

Образование продуктов диалкилирования особенно характерно при использовании в качестве алкилирующего агента метилиодида, аллил- и бензилгалогенидов:

$$CH_3\underset{\underset{O}{|}^{\ominus}}{C}{=}CHCOOC_2H_5 + CH_2{=}CHCH_2Br \xrightarrow[20^\circ C]{ГМФТА}$$

$$\longrightarrow \underset{(48\%)}{CH_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}\underset{\underset{CH_2CH=CH_2}{|}}{CH}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OC_2H_5} + \underset{(52\%)}{CH_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}\overset{CH_2CH=CH_2}{\overset{|}{\underset{\underset{CH_2CH=CH_2}{|}}{C}}}{-}COOC_2H_5}.$$

Для уменьшения тенденции к образованию диалкилпроизводных целесообразно алкилировать литиевые еноляты в апротонных малополярных растворителях (ТГФ, ДМЭ) при возможно более низкой температуре. Первичные алкилбромиды, и особенно алкилхлориды, дают значительно меньшее количество продуктов С,С-диалкилирования по сравнению с алкилиодидами. Вторичные алкилгалогениды по чисто стерическим причинам вообще не образуют продуктов С,С-диалкилирования.

Проблема региоселективности С-алкилирования характерна только для несимметричных кетонов. 1,3-Дикарбонильные соединения — 1,3-дикетоны и 1,3-кетоэфиры — подвергаются С-алкилированию под действием алкилбромидов и алкилиодидов только по «активной» метиленовой группе, расположенной между двумя электроноакцепторными карбонильными группами. Это обусловлено тем, что 1,3-дикарбонильные соединения являются более сильными С—Н-кислотами по сравнению с кетонами. Для ацетоуксусного эфира, например, рK_a С—Н-связи метиленовой группы равно ~11, тогда как рK_a С—Н-связи CH_3-группы соответствует примерно 20, т.е. различие в кислотности составляет примерно девять порядков.

Диалкилсульфаты, алкилтозилаты и алкилтрифлаты алкилируют щелочные еноляты или свободные анионы 1,3-дикарбонильных соединений преимущественно или даже исключительно по атому кислорода енолят-иона:

$$R^1COCH_2COR_2 \xrightarrow[2)\ AlkI\ или\ AlkBr]{1)\ LiN(C_3H_7\text{-}i)_2;\ ТГФ} R^1\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}\overset{H}{\underset{\underset{Alk}{|}}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R^2\ ;$$

$$RC(=O)CH_2C(=O)R \xrightarrow[\text{ГМФТА или ДМСО}]{(CH_3)_3COK;} \left[\text{O}\overset{\cdots}{}C(R)\overset{\cdots}{}CH\overset{\cdots}{}C(R)\overset{\cdots}{}\text{O} \right]^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ГМФТА}]{\text{AlkOTs или AlkOTf}} AlkO-C(R)=CH-C(R)=O$$

17.3.3. АЦИЛИРОВАНИЕ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Ацилирование енолят-ионов кетонов ангидридами и галогенангидридами кислот осуществляется в полном соответствии с принципом ЖМКО по атому кислорода. Однако такое направление реакции характерно только в том случае, когда раствор щелочного енолята медленно прибавляется к избытку ацилирующего агента в растворе ТГФ, ДМЭ или диполярного апротонного растворителя:

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)CH_3 \xrightarrow[2)\ (CH_3CO)_2O]{1)\ KH;\ ДМЭ} CH_3(CH_2)_3CH{=}C(OCOCH_3){-}CH_3 \quad .$$

При обратном порядке смешения реагентов всегда образуются смесь С- и О-ацилпроизводных кетонов. Так, например, при медленном прибавлении натриевого енолята диэтилкетона к избытку уксусного ангидрида в эфире образуется только енолацетат, тогда как при медленном введении двух экивалентов уксусного ангидрида к трем эквивалентам того же енолята в эфире образуется смесь С- и О-ацилированных производных в соотношении 3 : 1:

$$CH_3CH{=}C(O^{\ominus}Na^{\oplus}){-}CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{избыток}]{(CH_3CO)_2O} CH_3CH{=}C(OCOCH_3){-}CH_2CH_3$$

$$\xrightarrow[\text{недостаток}]{(CH_3CO)_2O} \underset{1}{CH_3CH{=}C(OCOCH_3){-}CH_2CH_3} + \underset{3}{CH_3{-}CH(COCH_3){-}C(=O){-}CH_2CH_3}$$

Это различие обусловлено действием кинетического или термодинамического контроля ацилирования. Кинетический контроль реакции выполняется при добавлении енолята к большому избытку ацилирующего агента при −30°C и более низкой температуре, т.е. при полном отсутствии в растворе свободного енолята. При обратном порядке смешения реагентов реакция подчиняется термодинамическому контролю, и в реакционной смеси преобладает термодинамически более стабильный С-изомер, так как О-ацилпроизводные енолов сами являются превосходными ацилирующими агентами по отношению к исходному еноляту:

$$>C{=}C(OCOR)< \; + \; >C(\overset{\ominus}{O}){=\!=}C< \;\longrightarrow\; >C(=O){-}C(C(=O){-}R)< \; + \; >C(\overset{\ominus}{O}){=\!=}C<$$

В качестве классического примера проявления кинетического и термодинамического контроля при ацилировании енолятов приведем реакцию натриевой соли ацетона с ацетилхлоридом:

$$CH_3{-}C(\overset{\ominus}{O}\,Na^{\oplus}){=\!=}CH_2 \xrightarrow[\text{кинетический контроль}]{CH_3COCl} CH_3{-}C(OCOCH_3){=}CH_2 \quad (100\%)$$

$$CH_3{-}C(\overset{\ominus}{O}\,Na^{\oplus}){=\!=}CH_2 \xrightarrow[\text{термодинамический контроль}]{CH_3COCl} \underset{(79\%)}{CH_3{-}C(=O){-}CH_2COCH_3} + \underset{(21\%)}{CH_3{-}C(OCOCH_3){=}CH_2}$$

17.3.4. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ПРОТИВОИОНА И РАСТВОРИТЕЛЯ В РЕАКЦИЯХ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Природа противоиона играет важную роль в направлении С- или О-алкилирования и ацилирования металлических производных карбонильных соединений, поскольку металл может быть связан как с атомом углерода, так и с атомом кислорода. Если для щелочных, щелочноземельных, алюминиевых, таллиевых и триалкилсилильных производных общепризнанной и экспериментально доказанной является енолятная структура, то для меркурированных карбонильных соединений имеются убедительные доказательства кетонной формы истинного ртутьорганического соединения. Промежуточную группу составляют производные олова и германия, для которых имеет место металлотропное таутомерное равновесие:

$$CH_2\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}C_6H_5 \rightleftharpoons CH_2\text{=}C\text{—}C_6H_5$$
$$\underset{Sn(CH_3)_3}{|} \qquad\qquad \underset{OSn(CH_3)_3}{|}$$

При решении вопроса о строении металлических производных карбонильных соединений весьма плодотворным оказывается принцип ЖМКО. Щелочные и щелочноземельные катионы, Al^{3+}, R_3Si^+ и другие жесткие кислоты Льюиса должны координироваться с жестким кислородным центром, а мягкие кислоты Льюиса Hg^{2+}, R_3Pb^+ — с мягким углеродным центром. Для промежуточной группы кислот Льюиса R_3Ge^+ и R_3Sn^+ обе формы могут находиться в равновесии, что и реализуется в действительности.

Если металл связан ковалентной связью с кислородным центром енолята, это должно приводить к резкому изменению региоселективности процесса. Магниевые и алюминиевые еноляты алкилируются в достаточно жестких условиях в ГМФТА только по атому углерода, независимо от природы уходящей группы алкилирующего агента:

$$(CH_3)_2CH\text{—}\underset{OMgBr}{C}\text{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{(CH_3CH_2O)_2SO_2} (CH_3)_2CH\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—}\underset{CH_2CH_3}{C}(CH_3)_2 \quad (73\%)$$

$$CH_3\underset{OMgBr}{C}\text{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}OC_2H_5 \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{CH_3OTs} CH_3\text{—}\underset{O}{\underset{\|}{C}}\overset{CH_3}{CH}\underset{O}{\underset{\|}{C}}\text{-}OC_2H_5 \quad (65\%)$$

$$(CH_3)_2CHCOCH_3 \xrightarrow{(CH_3)_3CNH_2} (CH_3)_2CHC(CH_3)\text{=}NC(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{CH_3MgBr}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2CH\underset{BrMg\text{—}NC(CH_3)_3}{C}\text{=}CH_2 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{н\text{-}CH_3(CH_2)_3Br} (CH_3)_2CH\underset{NC(CH_3)_3}{\underset{\|}{C}}\text{—}(CH_2)_4CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O;\ H^+} (CH_3)_2CH\underset{O}{\underset{\|}{C}}\text{—}(CH_2)_4CH_3 \quad (80\%)$$

Преимущественное образование С-ацилпроизводного наблюдается даже при ацилировании магниевых енолятов ангидридами карбоновых кислот:

$$(CH_3)_2CH\text{-}CH \overset{\ominus}{=} \underset{\underset{O\,M^{\oplus}}{\|}}{C} - CH_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{(CH_3CO)_2O}$$

$$(CH_3)_2CHCH{=}\underset{OCOCH_3}{\underset{|}{C}}CH_3 \quad + \quad (CH_3)_2CH\underset{COCH_3}{\underset{|}{C}}H - \overset{O}{\overset{/\!/}{C}}\diagdown CH_3$$

M = Li	94%	6%
MgBr	48%	52%

Диметилкарбонат магния $[Mg(O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3)_2]$, получаемый при взаимодействии метилата магния с CO_2 в ДМФА, служит доступным и удобным реагентом для региоспецифического С-карбоксилирования кетонов:

$$Mg(OCH_3)_2 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{CO_2} Mg(O\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}OCH_3)_2$$

$$R\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_2R^1 + Mg(OCOOCH_3)_2 \xrightarrow[120^\circ C]{\text{ДМФА}} \begin{matrix} R-C{=}CH\text{-}R^1 \\ O \quad\quad C{=}O \\ Mg\text{-}O \end{matrix} \xrightarrow[CH_3OH]{HCl}$$

$$\longrightarrow R - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - \underset{R^1}{\underset{|}{C}}H - COOCH_3$$

$$\text{1-инданон} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+;\ 0^\circ C;\ H_2O]{\text{1) } Mg(OCOOCH_3)_2;\ \text{ДМФА, } 120^\circ C} \text{2-COOH-1-инданон}$$

(91%)

Эта реакция служит удобным общим методом синтеза эфиров β-кетокислот. Движущей силой процесса является образование магниевого хелата.

Такое направление реакции для магниевых енолятов обусловлено резким понижением нуклеофильности кислородного центра енолята за счет ковалентной связи с металлом. Экранирование кислородного центра наблюдается и для щелочных енолятов, в особенности для литиевых енолятов. Для ионно построенных щелочных енолятов величина С/О-продуктов алкилирования и ацилирования в апротонной среде всегда понижается в ряду $Li^{\oplus} > Na^{\oplus} > K^{\oplus} > Cs^{\oplus} > NR_4^{\oplus}$, т.е. с увеличением радиуса и понижением плотности заряда противоиона. Для щелочных енолятов проблема влияния противоиона по существу сводится к решению вопроса о состоянии этих солей в растворе. Щелочные еноляты в растворе могут находиться в виде ассоциатов ионных пар различной степени агрегирования, мономерных ионных пар или свободных ионов. Определяющее влияние на степень ассоциации ионов оказывает природа растворителя. В неполярных, не сольватирующих катионы растворителях ионные пары щелочных енолятов очень сильно ассоциированы. Так, например, молярная масса натриевой соли малонового эфира в 0,1 М растворе в бензоле превышает 11000, что соответствует образованию монодисперсной мицеллы из 40–50 ионных пар этой соли. Однако в более полярной и, что более важно, основной среде степень ассоциации резко уменьшается. В ТГФ, ДМЭ и эфире натриевые еноляты кетонов находятся в виде димерных или тримерных ассоциатов. Небольшие добавки основных диполярных апротонных растворителей к растворам щелочных енолятов в неполярной среде вызывают разрушение ионных ассоциатов вплоть до образования мономерных ионных пар. Тот же эффект достигается при введении двух эквивалентов такого мощного комплексообразующего для $Na^{\oplus}$ и $K^{\oplus}$ агента, как 18-краун-6-полиэфир. Основность растворителя или комплексообразующих добавок играет решающую роль в разрушении ионных ассоциатов, а полярность среды определяет способность диссоциации мономерных ионных пар на свободные ионы. Поэтому в полярных и основных диполярных апротонных растворителях щелочные еноляты существуют в виде равновесной смеси свободных ионов и мономерных ионных пар.

Ассоциация катиона с кислородным центром енолят-ионов всегда способствует реакции по атому углерода для ионной пары по сравнению со свободным енолят-ионом. Агрегация ионных пар в димеры, тримеры и более сложные агломераты еще более способствует С-алкилированию, С-ацилированию и другим процессам с участием углеродного центра енолята. Агломерация ионных

пар, несомненно, является главной причиной С-алкилирования и иногда даже С-ацилирования щелочных енолятов кетонов и 1,3-дикарбонилъных соединений в петролейном эфире, ароматических углеводородах, диоксане и других неполярных растворителях:

$$CH_3-\underset{\overset{\|}{O}\;K^{\oplus}}{C}\overset{\ominus}{=}CHCOOC_2H_5 + C_2H_5OTs \xrightarrow[\text{бензол}]{\text{18-краун-6}} CH_3CO\underset{C_2H_5}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5\ (52\%) + CH_3-\underset{OC_2H_5}{\underset{|}{C}}=CHCOOC_2H_5\ (48\%)$$

$$\xrightarrow{\text{бензол}} CH_3-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-\underset{C_2H_5}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5\ (100\%)$$

С другой стороны, в диполярных апротонных растворителях ГМФТА, ДМСО и N-метилпирролидоне-2 реакционноспособной частицей является енолят-ион и соотношение продуктов определяется мезомерией самого амбидентного аниона и не зависит от природы противоиона. Диполярные апротонные растворители за счет специфической сольватации катиона щелочного металла способствуют диссоциации ионных пар щелочных енолятов и тем самым способствуют реакциям с участием кислородного центра енолят-иона.

Однако влияние растворителя на двойственную реакционную способность амбидентных анионов не сводится только к специфической сольватации катиона. Другая и более интересная возможность влияния растворителя на направление реакции С- и О-алкилирования енолят-ионов 1,3-кетоэфиров и 1,3-дикетонов связана со специфической сольватацией собственно амбидентного аниона в протонных растворителях. Два реакционных центра енолят-иона резко различаются по своей электроотрицательности и распределению электронной плотности. Электронная плотность в енолят-ионе сосредоточена главным образом на более жестком и электроотрицательном атоме кислорода. Это предопределяет избирательную сольватацию енолят-иона 1,3-дикарбонильных соединений протонными растворителями за счет образования прочной водородной связи с кислородным центром амбидентного аниона. Избирательная сольватация атома кислорода вызывает непропорциональное уменьшение нуклеофильности двух центров мезомерного аниона, что приводит к резкому возрастанию доли продукта С-алкилирования. Таким образом, сольватационные эффекты подобно противоиону в ионной паре енолят-ионов приводят к экранированию кислорода как атома с более высокой электронной плотностью и электроотрицательностью.

Анион ацетоуксусного эфира алкилируется региоселективно по атому углерода в этаноле или в метаноле под действием жесткого алкилирующего агента диэтилсульфата, в то время как в ГМФТА в тех же условиях алкилирование идет по атому кислорода:

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}\overset{\ominus}{=\!=}CHCOOC_2H_5 + (CH_3CH_2O)_2SO_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{этанол}} CH_3CO\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}HCOOC_2H_5 \ (92\%) + CH_3-\underset{\underset{OC_2H_5}{|}}{C}=CHCOOC_2H_5 \ (8\%)$$

$$\xrightarrow{\text{ГМФТА}} CH_3CO\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}HCOOC_2H_5 \ (15\%) + CH_3-\underset{\underset{OC_2H_5}{|}}{C}=CHCOOC_2H_5 \ (85\%)$$

Это различие обусловлено селективной сольватацией атома кислорода аниона ацетоуксусного эфира этанолом с помощью водородной связи. Отсюда становится очевидным, почему в протонной среде енолят-ионы 1,3-кетоэфиров подвергаются С-алкилированию при взаимодействии с самыми разнообразными первичными и вторичными алкилгалогенидами и количество эфира енола в этом случае не превышает 1–3%.

В отличие от енолят-ионов кетонов, 1,3-дикетонов и 1,3-кетоэфиров енолят-ионы сложных эфиров подвергаются региоспецифическому С-алкилированию и С-ацилированию независимо от природы уходящей группы, радикала и других факторов. Фактически с любым электрофильным агентом анионы сложных эфиров реагируют исключительно своим углеродным центром. В настоящее время разработаны превосходные общие методы моно-С-алкилирования, С-ацилирования литиевых енолятов сложных эфиров одноосновных и двухосновных карбоновых кислот:

$$H_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} H_2C\overset{\ominus}{=\!=}\underset{\underset{O}{|}}{C}-OC_2H_5 \ Li^{\oplus} \xrightarrow[\text{ГМФТА–ТГФ; }0^\circ C]{CH_3(CH_2)_7Br}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_7CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 + LiBr; \quad (85\%)$$

$$(CH_3)_2CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} (CH_3)_2C\overset{\ominus}{=\!=}\underset{\underset{O}{|}}{C}-OC_2H_5 \ Li^{\oplus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ\text{C}]{CH_3I} (CH_3)_3C{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OC_2H_5 + LiI \; ; \quad (87\%)$$

$$CH_3CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ\text{C}]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} CH_3CH\overset{\ominus}{=}\underset{\underset{O\;Li^{\oplus}}{\vdots}}{C}{-}OC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ\text{C}]{CH_3CH_2CH_2C(O)Cl} CH_3CH_2CH_2\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OCH_2CH_3 + LiCl \; . \quad (79\%)$$

Характерной особенностью этих реакций является полное отсутствие продуктов С,С-диалкилирования или С,С-диацилирования. Ацилирование литиевых енолятов сложных эфиров представляет собой, по-видимому, лучший современный способ синтеза 1,3-кетоэфиров: этот способ дает наиболее простое и эффективное решение проблемы перекрестной сложноэфирной конденсации Кляйзена (см. раздел 17.5.2). Алкилирование литиевых енолятов сложных эфиров следует рассматривать как синтетический эквивалент старого классического метода синтеза карбоновых кислот алкилированием натриймалонового эфира (см. следующий раздел).

Литиевые еноляты сложных эфиров чрезвычайно легко взаимодействуют и со многими другими электрофильными реагентами. В качестве иллюстрации приведем конденсацию литиевой соли этилацетата с окисью этилена и триметилуксусным альдегидом:

$$CH_2\overset{\ominus}{=}\underset{\underset{O\;Li^{\oplus}}{\vdots}}{C}{-}OC_2H_5 + H_2C\underset{O}{\diagdown\!\diagup}CH_2 \xrightarrow[\text{ГМФТА–ТГФ}]{0^\circ\text{C}} \left[LiOCH_2CH_2CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OC_2H_5\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{-CH_3CH_2OLi} \text{γ-бутиролактон (55\%)} + CH_3CH_2OLi \; ;$$

$$CH_2\overset{\ominus}{=}\underset{\underset{O\;Li^{\oplus}}{\vdots}}{C}{-}OC_2H_5 + (CH_3)_3C{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{20^\circ\text{C}} (CH_3)_3C{-}\overset{\overset{OLi}{|}}{C}HCH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}OC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{NH_4Cl;\; H_2O;\; 0^\circ\text{C}} (CH_3)_3C{-}\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}OC_2H_5 \; . \quad (97\%)$$

17.4. СИНТЕЗЫ С МАЛОНОВЫМ И АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРАМИ

Образование енолят-ионов 1,3-дикарбонильных соединений — малонового эфира, ацетоуксусного эфира и других 1,3-кетоэфиров — облегчается при наличии двух электроноакцепторных заместителей — карбонильной и карбалкоксильной групп. Енолят-ионы малонового и ацетоуксусного эфира обладают более высокой стабильностью по сравнению с енолят-ионами кетонов и сложных эфиров одноосновных кислот вследствие более эффективной делокализации заряда с помощью обоих акцепторных заместителей. Это отражается на низкой величине pK_a этих соединений. Щелочные соли малонового эфира и 1,3-кетоэфиров количественно получаются из исходных С—Н кислот с помощью самых разнообразных оснований: CH_3CH_2ONa; $(CH_3)_3COK$; NaH, KH, ЛДА и др. в спирте или в апротонной среде; они легко могут быть выделены индивидуально и храниться в течение длительного времени. Щелочные еноляты малонового эфира подвергаются региоспецифическому С-алкилированию под действием первичных и вторичных алкилгалогенидов и сульфонатов. Третичные алкилгалогениды непригодны, так как для них единственным направлением реакции становится элиминирование. Как и следует ожидать для типичных S_N2-процессов, выход С-алкилпроизводных для алкилирующих агентов с первичной алкильной группой оказывается выше, чем для вторичных алкилгалогенидов. В классическом варианте синтезов с малоновым эфиром натриевый енолят малонового эфира алкилируют алкилгалогенидом в абсолютном спирте. Однако в диполярных апротонных растворителях ДМФА, ДМСО, ГМФТА скорость реакции возрастает примерно в тысячу раз, поскольку эти растворители эффективно сольватируют щелочные катионы, но слабо сольватируют анионы. Для того, чтобы свести к минимуму долю продуктов С,С-диалкилирования, в качестве алкилирующего агента целесообразно применять алкилтозилаты и другие алкилсульфонаты вместо алкилбромидов и алкилиодидов. Производные малонового эфира гидролизуются при кипячении с концентрированной соляной кислотой при 110—120°С с одновременным декарбоксилированием промежуточно образующихся замещенных малоновой кислоты. Ниже приведены некоторые наиболее типичные примеры получения карбоновых кислот с помощью малонового эфира. Если две вводимые алкильные группы сильно различаются по объему, рекомендуется вводить первой меньшую группу — первичную:

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{2) } CH_3(CH_2)_5Br;\ 80^\circ C]{\text{1) } C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH} \underset{(90-95\%)}{CH_3(CH_2)_5CH(COOC_2H_5)_2} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[115^\circ C]{HCl\ (\text{конц})} \underset{(75\%)}{CH_3(CH_2)_6COOH} + CO_2\ ;$$

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\substack{C_2H_5Br \\ \text{2) } (CH_3)_2CHI}]{\text{1) } C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH;} (CH_3)_2CH{-}\underset{C_2H_5}{\underset{|}{C}}(COOC_2H_5)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[115^\circ C]{HCl\ (\text{конц})} (CH_3)_2CH{-}\underset{C_2H_5}{\underset{|}{C}}HCOOH\ .\quad (35\%)$$

Современная модификация этого классического синтеза заключается в том, что гидролиз диэфиров малоновых кислот осуществляется при нагревании в водном растворе ДМСО в присутствии хлористого натрия. Применение в качестве алкилирующих агентов одного моля дигалогенидов открывает путь к получению циклических соединений в результате внутримолекулярного алкилирования во второй стадии реакции. Эти реакции имеют особое значение для получения циклобутанкарбоновой и циклопропанкарбоновой кислот:

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{2) } Br(CH_2)_3Br]{\text{1) } C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH;} \text{1,1-}(COOC_2H_5)_2\text{-циклобутан} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{2) } H_3O^+;\ t\ ^\circ C]{\text{1) } KOH;\ CH_3CH_2OH{-}H_2O} \text{циклобутан-}COOH \quad (42-44\%)$$

Наилучшие результаты для получения циклопропанкарбоновой кислоты достигаются при использовании межфазного катализа с переносом реагентов из водной в органическую фазу с помощью хлорида триэтилбензиламмония или $N(C_4H_9)_4{}^+Br^-$ при взаимодействии одного моля малонового эфира и одного моля 1,2-дибромэтана:

$$H_2(COOC_2H_5)_2 + BrCH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+{-}H_2O]{\substack{\text{1) 50\%-й водный} \\ NaOH{-}CH_2Cl_2;\ C_6H_5CH_2N^+(CH_2CH_3)_3Cl^-}}$$

$$\longrightarrow \underset{(75\%)}{\text{1,1-}(COOH)_2\text{-циклопропан}} \xrightarrow{120^\circ C} \underset{(70-72\%)}{\text{циклопропан-}COOH} + CO_2$$

$$NCCH_2(COOC_2H_5)_2 + BrCH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+-H_2O]{\text{1) 50\%-й водный } NaOH-CH_2Cl_2;\ C_6H_5CH_2N^+(CH_2CH_3)_3Cl^-}$$

$$\longrightarrow \text{(циклопропан)}<^{CN}_{COOH}\ (86\%) \xrightarrow{120^\circ C} \text{(циклопропил)}-CN + CO_2\ (77\%)$$

Алкилирование аниона малонового эфира эфирами α-галогенуксусной кислоты приводит после кислотного гидролиза к образованию янтарной кислоты:

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 + ClCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \begin{array}{l} CH(COOC_2H_5)_2 \\ | \\ CH_2COOC_2H_5 \end{array} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{HCl;\ 115^\circ C} \begin{array}{l} CH_2COOH \\ | \\ CH_2COOH \end{array} + CO_2 + CH_3CH_2OH$$

62%

Соответственно из натриймалонового эфира и эфиров ω-галогенкарбоновых кислот получают и другие дикарбоновые кислоты:

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{2) } Br(CH_2)_nCOOC_2H_5]{\text{1) } C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH} \begin{array}{l} CH(COOC_2H_5)_2 \\ | \\ (CH_2)_nCOOC_2H_5 \end{array} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{HCl;\ 115^\circ C} \begin{array}{l} CH_2COOH \\ | \\ (CH_2)_nCOOH \end{array} + CO_2 + CH_3CH_2OH$$

Другой, более доступный метод получения дикарбоновых кислот состоит в конденсации двух молей натриймалонового эфира и одного моля дигалогеналкана. Так, из бромистого метилена и натриймалонового эфира получают глутаровую кислоту, из 1,2-дибромэтана — адипиновую, из 1,3-дибромпропана — пимелиновую и т.д. Его применение ограничено лишь доступностью необходимых α, ω-дигалогеналканов:

$$CH_2Br_2 + 2NaCH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$$

$$\longrightarrow (CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}})_2CHCH_2CH(\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow{HCl;\ 115^\circ C}$$

$$\longrightarrow HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$$

Зависимость С- и О-алкилирования щелочных енолятов ацетоуксусного эфира от природы уходящей группы алкилирующего агента, природы растворителя и противоиона была проанализирована в предыдущем разделе этой главы. В практическом отношении наиболее важны реакции кислотного и основного гидролиза продуктов С-алкилирования ацетоуксусного эфира. При действии водно-спиртового или водного раствора HCl происходит гидролиз сложноэфирной группы с последующим декарбоксилированием 1,3-кетокислоты с образованием кетонов:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{CH}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[H_2O]{HCl;\ t^\circ} [\text{циклическое переходное состояние}] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \left[\begin{matrix} HO \\ H_3C \end{matrix}\!\!>C{=}CHR\right] + CO_2 \longrightarrow H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2R + CO_2$$

К аналогичному результату приводит гидролиз производных ацетоуксусного эфира при обработке разбавленным холодным водным раствором гидроксида натрия. Обе эти реакции известны под названием «кетонного расщепления» 1,3-кетоэфиров. Они применяются в органическом синтезе для получения кетонов со строго определенным положением карбонильной группы в условиях, исключающих изомеризацию углеродного скелета:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \xrightarrow[2)\ CH_3(CH_2)_3Br]{1)\ (CH_3)_3COK;\ эфир} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{(CH_2)_3CH_3\ (82\%)}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[2)\ H_3O^+;\ 20^\circ C]{1)\ NaOH;\ H_2O} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3\ (65\%)$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \xrightarrow[2)\ ClCH_2COOC_2H_5]{1)\ C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_2COOC_2H_5}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{HCl\ конц.;\ 100^\circ C} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2COOH\ (50\%)$$

$$\text{2-(этоксикарбонил)циклопентанон} \xrightarrow[2)\ CH_3(CH_2)_3Br]{1)\ C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH} \text{2-}(CH_2)_3CH_3\text{-2-}COOC_2H_5\text{-циклопентанон} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{48\%\ HBr;\ t\ ^\circ C} \text{2-}(CH_2)_3CH_3\text{-циклопентанон} \quad (60\%)$$

Синтетические возможности использования ацетоуксусного эфира для получения кетонов или гомологов ацетоуксусного эфира расширились после того, как было установлено, что он легко образует дианион при действии таких сильных оснований, как бис-(триметилсилил)амид лития или натрия, диизопропиламид лития, гидрид натрия. Дианион ацетоуксусного эфира алкилируется при действии одного эквивалента RX исключительно по более основному и нуклеофильному γ-углеродному атому по отношению к сложноэфирной группе:

$$\overset{\gamma-}{CH_3}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{\alpha-}{CH_2}COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ; 0–20°C}]{2LiN(SiMe_3)_2} \overset{\oplus}{Li}\,\overset{\ominus}{C}H_2-C(=O)\overset{\ominus}{C}H-C(=O)OC_2H_5\cdot Li^{\oplus} \longrightarrow$$

дианион

$$\xrightarrow{RBr} RCH_2-C(=O)\overset{\ominus}{C}H-C(=O)OC_2H_5\cdot Li^{\oplus} \xrightarrow{H_2O} RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOC_2H_5$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ C_2H_5Br]{1)\ 2NaH} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOC_2H_5 \quad (84\%)$$

Другая и более интересная возможность использования этого дианиона в синтезе заключается в последовательном диалкилировании под действием различных алкилирующих агентов:

$$\overset{\oplus}{Li}\overset{\ominus}{C}H_2-\overset{O\cdots Li^{\oplus}\cdots O}{C\!=\!\overset{\ominus}{C}H\!=\!C}-OC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{R^1Br} R^1CH_2-\overset{O\cdots Li^{\oplus}\cdots O}{C\!=\!\overset{\ominus}{C}H\!=\!C}-OC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ}]{R^2Br} R^1CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{R^2}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5$$

Кетонное расщепление полученного α,γ-диалкилированного производного водной HCl приводит к кетонам несимметричного строения:

$$R^1CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{R^2}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \xrightarrow[H_2O]{HCl} R^1CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2R^2 .$$

Алкилирование дианиона ацетоуксусного эфира дигалогенидами приводит к образованию циклических 1,3-кетоэфиров:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{2LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} \overset{\ominus}{C}H_2-\overset{O\cdots Li^{\oplus}\cdots O}{C\!=\!\overset{\ominus}{C}H\!=\!C}-OC_2H_5 \xrightarrow{Br(CH_2)_3Br}$$

$$\longrightarrow \left[\begin{array}{c} CH_2-CH_2 \\ H_2C \qquad C{=}O \\ CH_2 \quad \overset{\ominus}{C}H-COOC_2H_5 \\ Br \end{array} \right] \longrightarrow \text{2-(этоксикарбонил)циклогексанон: } \overset{O}{\overset{\|}{}}\!\text{C}_6\text{-цикл}-COOC_2H_5$$

(75%)

В этих же реакциях можно использовать дианионы 1,3-дикетонов:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2)\ C_6H_5CH_2Cl]{1)\ 2NaNH_2} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2C_6H_5$$

(69%)

C-Алкилирование щелочных енолятов ацетоуксусного эфира легко осуществляется под действием первичных алкилбромидов и алкилйодидов. Для вторичных алкилгалогенидов замещение всегда сопровождается элиминированием, а третичную алкильную группу этим методом вообще не удается ввести. В подобных случаях предпочтительным становится алкилирование не енолята, а самого енола под действием карбокатионов или родственных им соединений. Так, например, α-*трет*-бутилацетоуксусный эфир получается при взаимодействии ацетоуксусного эфира с комплексом *трет*-бутилбромида с борфторидом серебра:

$$CH_3C(OH)=CHCOOC_2H_5 + (CH_3)_3CBr\cdot AgBF_4 \xrightarrow{CH_3NO_2} CH_3C(=O)CH(C(CH_3)_3)COOC_2H_5 \quad (68\%)$$

В качестве алкилирующего агента удобно использовать комплекс трехфтористого бора со вторичными или третичными спиртами:

$$CH_3C(\ddot{O}H)=CHCOOC_2H_5 + (CH_3)_2CH\text{-}\overset{\oplus}{O}(H)\text{-}\overset{\ominus}{B}F_3 \longrightarrow CH_3C(=O)CH(CH(CH_3)_2)COOC_2H_5 \quad (67\%)$$

17.5. КОНДЕНСАЦИИ С УЧАСТИЕМ ЕНОЛОВ И ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

17.5.1. АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

Енолят-ионы подобно другим карбанионам ($RC\equiv C^-$; CN^-) способны обратимо присоединяться к карбонильной группе альдегидов и кетонов. Эта реакция является общей для всех альдегидов, имеющих по крайней мере один атом водорода при α-углеродном атоме:

$$RCH_2\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})H + R\overset{\ominus}{C}H{-}{=}C(=O)H \rightleftharpoons RCH_2{-}C(O^{\ominus})(H){-}CH(R){-}C(=O)H \underset{OH^{\ominus}}{\overset{HOH}{\rightleftharpoons}} RCH_2{-}C(OH)(H){-}CH(R){-}C(=O)H + OH^{\ominus}$$

альдоль

Продукт присоединения енолят-иона к альдегиду представляет собой β-гидроксиальдегид (3-гидроксиальдегид), получивший тривиальное название альдоль (где аль — альдегид, ол — спирт). Поэтому сама реакция получила название *альдольной конденсации*, или *альдольного присоединения*. В классических условиях енолят-ион, принимающий участие в альдольной конденсации, генерируется из карбонильного соединения при отщеплении протона с помощью гидроксид-иона в водной или водно-спиртовой среде при 0–5°С. Так, например, пропаналь при обработке водным раствором гидроксида натрия при 0–5°С в течение 5 часов образует 3-гидрокси-2-метилпентаналь с выходом 55–60%, а уксусный альдегид дает альдоль с выходом 50%:

$$CH_3CHO + CH_3CHO \xrightarrow[\substack{HOH \\ 0-10^\circ C \\ 5\ час}]{NaOH} CH_3-CH(OH)-CH_2-CHO \quad (50\%);$$

$$CH_3CH_2CHO + CH_3CH_2CHO \xrightarrow[\substack{HOH \\ 0-5^\circ C \\ 5\ час}]{NaOH} CH_3CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)-CHO \quad (55-60\%)$$

В более жестких условиях альдоли подвергаются дегидратации с образованием α, β-ненасыщенных альдегидов, что делает весь процесс в целом необратимым:

$$CH_3(CH_2)_2CH_2CHO + CH_3(CH_2)_2CH_2CHO \xrightarrow[\substack{HOH \\ 0-5^\circ C}]{NaOH}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_2CH_2-CH(OH)-CH((CH_2)_2CH_3)-CHO \xrightarrow[\substack{HOH \\ 100^\circ C \\ 3\ час}]{NaOH}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_2CH_2-CH=C((CH_2)_2CH_3)-CHO \quad (86\%)$$

Механизм альдольной конденсации, катализируемой основанием, включает три стадии:

$$1)\ RCH_2C{\lesssim}^{O}_{H} + OH^{\ominus} \xrightleftharpoons{\text{быстро}} R\overset{\ominus}{C}H{=}{=}C{\lesssim}^{O}_{H} + H_2\ ;$$

$$2)\ R\overset{\ominus}{C}H{=}{=}C{\lesssim}^{O}_{H} + H{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2R \xrightleftharpoons{\text{медленно}} RCH_2{-}\overset{O^{\ominus}}{\underset{H}{C}}{-}\underset{R}{CH}{-}C{\lesssim}^{O}_{H}\ ;$$

$$3)\ RCH_2{-}\overset{O^{\ominus}}{\underset{H}{C}}{-}\underset{R}{CH}{-}C{\lesssim}^{O}_{H} + HOH \xrightleftharpoons{\text{быстро}} RCH_2{-}\overset{OH}{\underset{H}{C}}{-}\underset{R}{CH}{-}C{\lesssim}^{O}_{H} +$$

$$+ OH^{\ominus}.$$

В первой стадии образуется енолят-ион. Равновесная концентрация енолят-иона очень мала и редко превышает 1–3%, поскольку рK_a альдегида примерно равно 17–18, а рK_a воды равно 15,7. Присоединение енолят-иона к карбонильной группе неионизированной молекулы альдегида во второй стадии определяет скорость всего процесса. Дегидратация альдоля в α,β-ненасыщенный альдегид также катализируется основанием и протекает с промежуточным образованием енолят-иона альдоля:

$$RCH_2{-}\overset{OH}{\underset{H}{C}}{-}\underset{R}{CH}{-}C{\lesssim}^{O}_{H} \xrightleftharpoons{OH^{\ominus}} RCH_2{-}\overset{OH}{\underset{H}{C}}{-}\overset{\ominus}{\underset{R}{C}}{-}C{\lesssim}^{O}_{H} + HOH\ ;$$

$$RCH_2{-}\overset{OH}{\underset{H}{C}}{-}\overset{\ominus}{\underset{R}{C}}{-}C{\lesssim}^{O}_{H} \longrightarrow RCH_2{-}\underset{H}{C}{=}\underset{R}{C}{-}C{\lesssim}^{O}_{H} + OH^{\ominus}.$$

Альдольная конденсация катализируется не только основанием, но также и кислотами. В кислой среде, как и следовало ожидать, определяющей скорость стадией процесса является присоединение енола к карбонильной группе:

$$1)\ RCH_2C\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}} + HA \rightleftharpoons RCH_2-C\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\underset{H}{\lessgtr}} + A^{\ominus};$$

$$2)\ RCH_2-C\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\underset{H}{\lessgtr}} + A^{\ominus} \rightleftharpoons RCH{=}C\overset{OH}{\underset{H}{\lessgtr}} + HA;$$

$$3)\ RCH_2-\overset{\delta-O}{\overset{\|}{\underset{\delta+}{C}}}-H + RCH{=}C\overset{\ddot{O}H}{\underset{H}{\lessgtr}} \xrightleftharpoons{\text{медленно}}$$

$$\rightleftharpoons RCH_2-\underset{H}{\overset{O^{\ominus}}{C}}-\underset{R}{CH}-C\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\underset{H}{\lessgtr}} \rightleftharpoons RCH_2-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{R}{CH}-C\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}};$$

$$4)\ RCH_2-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{R}{CH}-C\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}} + H^{\oplus} \rightleftharpoons RCH_2-\underset{H}{\overset{H-\overset{\oplus}{O}-H}{C}}-\underset{H}{CR}-C\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RCH_2-\underset{H}{C}{=}\underset{R}{C}-C\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}} + H_2O + H^{\oplus}$$

В кислой среде практически невозможно остановить реакцию на стадии образования альдоля, и конечным продуктом оказывается α,β-ненасыщенный альдегид — продукт его дегидратации.

Для кетонов константа равновесия образования альдоля гораздо ниже, чем для альдегидов. Для смещения равновесия в сторону альдоля разработана специальная экспериментальная техника, которая оказалась эффективной для простейших низкокипящих кетонов — ацетона, пентанона-3 и некоторых других кетонов:

$$CH_3\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3 + CH_3\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[\text{(Сокслет)}]{BaO} H_3C-\underset{CH_3}{\overset{OH}{C}}-CH_2-C\overset{O}{\underset{CH_3}{\lessgtr}}\ (80\%);$$

$$\text{циклопентанон} + \text{циклопентанон} \xrightarrow[C_2H_5OH;\ t^{o}]{C_2H_5ONa} \text{2-циклопентилиденциклопентанон}\ (38\%)$$

Внутримолекулярная циклизация дикетонов представляет собой важный и оригинальный метод синтеза циклических соединений.

$$\text{циклодекан-1,6-дион} \xrightarrow[H_2O;\ 20^{\circ}C]{NaCO_3} \text{бицикло[5.3.0]дец-1(7)-ен-2-он}\ (96\%)$$

$$CH_3\underset{\underset{O}{\|}}{C}(CH_2)_4\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[H_2O]{KOH;\ 20^{\circ}C} \text{1-ацетил-2-метилциклопентен}\ (-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3)\ (83\%)$$

В классических условиях альдольной конденсации в водном растворе гидроксида натрия из смеси двух алифатических альдегидов в общем случае получаются все четыре возможных альдоля. Чтобы перекрестная альдольная конденсация была препаративно полезна, реакция должна быть строго селективной. Это возможно тогда, когда один компонент выполняет роль только нуклеофильного агента, а другой — только карбонильного акцептора. Некоторые следствия из этого ограничения очевидны. Ароматические и гетероциклические альдегиды, так же как и формальдегид, выполняют роль карбонильной компоненты в перекрестной альдольной конденсации, поскольку они не содержат водорода при α-углеродном атоме:

$$C_6H_5CHO + CH_3CH_2CHO \xrightarrow[H_2O;\ 60^{\circ}C]{NaOH} C_6H_5CH{=}C(CH_3){-}CHO\ (68\%);$$

$$3\ H{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}H + CH_3CHO \xrightarrow[H_2O;\ 40^{\circ}C]{NaCO_3} HOCH_2{-}C(CH_2OH)_2{-}CHO\ (82\%);$$

$$C_6H_5CH{=}\underset{\underset{CHO}{|}}{C}H + CH_3CH_2CH_2CHO \xrightarrow[H_2O;\ 20^{\circ}C]{NaOH} C_6H_5CH{=}CH{-}CH{=}\underset{\underset{CHO}{|}}{\overset{\overset{CH_2CH_3}{|}}{C}}\ (55\%).$$

Перекрестная (смешанная) альдольная конденсация ароматических альдегидов с кетонами, приводящая к образованию α, β-ненасыщенных жирноароматических кетонов, известна под названием реакции Кляйзена—Шмидта:

1) циклогексанон + C_6H_5CHO $\xrightarrow[\text{10°C, 5 часов}]{NaOH, H_2O}$ 2-(α-гидроксибензил)циклогексанон (C_6H_4-CH(OH)C_6H_5) (100%) $\xrightarrow[\text{25°C, 10 дней}]{NaOH}$ 2-бензилиденциклогексанон (=CH–C_6H_5) (76%)

2) $$C_6H_5CHO + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 \xrightarrow[H_2O]{NaOH,\ 20°C} C_6H_5CH{=}CH{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5 \quad (85\%)$$

3) цитраль + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ $\xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$ псевдоионон (49%)

цитраль — псевдоионон

Перекрестная альдольная конденсация карбонильных соединений в протонной среде (вода, спирт), катализируемая гидроксид- или алкоксид-ионом, имеет ограниченную область применения, если конечной целью является получение самого альдоля. Это определяется целым рядом причин. Константа равновесия для конденсации кетонов в воде не благоприятствует образованию альдоля. Для несимметричных кетонов в образовании альдолей принимают участие оба изомерных енолят-иона, что приводит к образованию сложной смеси продуктов. Эта же неопределенность сохраняется и для конденсации двух различных алифатических альдегидов или для пары алифатический альдегид — алифатический или алициклический кетон. Кроме того, образование альдоля в протонной среде сопровождается дегидратацией в α, β-ненасыщенный альдегид или кетон и скорее может рассматриваться как метод получения именно этих соединений. В

последние годы разработаны эффективные методы прямой региоселективной перекрестной альдольной конденсации с использованием литиевых, борных, кремниевых, цинковых и других енолятов в апротонной малополярной среде (ТГФ, ДМЭ и др.) при 0—(−78°С) в условиях строго кинетического контроля. Один из компонентов нацело превращается в литиевый енолят при взаимодействии с ЛДА или $LiN[Si(CH_3)_3]_2$ при −78°С, т.е. в условиях, исключающих изомеризацию литиевого енолята. Введение другого кетона или альдегида, выполняющего роль карбонильной компоненты, приводит к образованию исключительно смешанного альдоля, так как присоединение енолят-иона протекает быстрее, чем перенос протона между литиевым или цинковым енолятом и карбонильным акцептором. Движущей силой такой «направленной» альдольной конденсации является образование шестичленного стабильного хелатного комплекса, в котором катион лития или цинка связывает енолятную и карбонильную компоненты:

$$R^1R^2CH{-}C(=O)R^3 \xrightarrow[-78^\circ C]{\text{ЛДА, ТГФ}} R^1R^2C{=}C(OLi)R^3 \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{R^4{-}C(=O){-}R^5} \text{[хелат: } R^4R^5C(O{-}Li{\cdots}O{=})C(R^3){-}CR^1R^2\text{]} \xrightarrow{H_2O} R^4R^5C(OH){-}CR^1R^2{-}C(=O)R^3;$$

$$(CH_3)_2CH{-}C(=O){-}CH_3 \xrightarrow[-78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2,\ \text{ТГФ}} (CH_3)_2CH{-}C(OLi){=}CH_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{3) } H_2O{-}NH_4Cl;\ 0^\circ C]{\text{1) } ZnBr_2;\ \text{2) } CH_3CHO;\ -78^\circ C} (CH_3)_2CH{-}C(=O){-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_3 \quad (75\%)$$

Вместо литиевых и цинковых енолятов в смешанной альдольной конденсации можно с успехом использовать еноляты бора — винилоксибораны:

$$R^1R^2C{=}C(R^3){-}OB(C_2H_5)_2 + R^4{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R^5 \longrightarrow \text{[цикл: } (H_5C_2)_2B \cdots O{-}C(R^4)(R^5){-}C(R^1)(R^2){-}C(R^3){=}O \cdots B\text{]} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O} R^4R^5C(OH){-}C(R^1)(R^2){-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R^3$$

$$н\text{-}C_4H_9CH{=}C(OB(C_4H_9)_2)(C_6H_5) + C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H \xrightarrow[20^{\circ}C]{ТГФ,\ 10\ мин}$$

$$\longrightarrow C_6H_5{-}\underset{H}{\overset{OB(C_4H_9)_2}{C}}{-}\underset{C_4H_9}{CH}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5 \xrightarrow[0{-}5^{\circ}C]{H_2O} C_6H_5{-}\overset{OH}{CH}{-}\underset{C_4H_9}{CH}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5 \ \ (98\%) .$$

Борные еноляты получаются при взаимодействии карбонильных соединений с диалкилбортрифторметансульфонатом:

$$(н\text{-}C_4H_9)_3B + CF_3SO_3H \longrightarrow (C_4H_9)_2BOSO_2CF_3 + C_4H_{10} ;$$

$$(C_4H_9)_2BOSO_2CF_3 + R^1CH_2C(=O)R^2 \xrightarrow[ТГФ;\ -78^{\circ}C]{(C_2H_5)_3N}$$

$$\longrightarrow R^1CH{=}C(R^2)(OB(C_4H_9)_2) + CF_3SO_3^{\ominus}\ \overset{\oplus}{N}H(C_2H_5)_3 .$$

Другой метод получения винилоксиборанов — сопряженным присоединением триалкилборанов к α, β-ненасыщенным кетонам описан в гл. 16:

$$R_3B + CH_2{=}CH{-}C(=O)CH_3 \longrightarrow RCH_2CH{=}C(OBR_2)CH_3 .$$

Превосходные результаты для получения единственного продукта при смешанной альдольной конденсации достигаются с силиловыми эфирами енолов в качестве нуклеофильного агента при катализе реакции $TiCl_4$ в качестве кислоты Льюиса и хелатирующего агента при −50—(−78°С).

$$\text{1-}OSi(CH_3)_3\text{-циклогексен} + C_6H_5CHO \xrightarrow[2)\ H_2O;\ 0°C]{1)\ TiCl_4;\ CH_2Cl_2;\ -78°C} \text{2-}[CH(OH)C_6H_5]\text{циклогексанон};$$

(92%)

$$\text{1-}OSi(CH_3)_3\text{-циклопентен} + C_6H_5CH_2CH_2CHO \xrightarrow[2)\ H_2O;\ 0°C]{1)\ TiCl_4;\ CH_2Cl_2;\ -78°C} \text{2-}[CH(OH)CH_2CH_2C_6H_5]\text{циклопентанон}.$$

(70%)

Современные модификации альдольной конденсации позволяют чрезвычайно широко варьировать природу обоих реагентов: и енолята, и карбонильного соединения. Помимо литиевых, борных, цинковых и кремниевых енолятов можно применять эти же производные иминов, гидразонов и оксимов, например:

$$(H_3C)_2C{=}NC_6H_{11} \xrightarrow[2)(C_6H_5)_2C{=}O]{1)\ \text{ЛДА};\ -78°C;\ \text{эфир}}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_2C(OLi){-}CH_2{-}C(=O){-}CH_3 \xrightarrow[25°C]{H_2O} (C_6H_5)_2C(OH){-}CH_2{-}C(=O){-}CH_3\ .$$

(64%)

Альдольная конденсация может приводить как к *трео*-, так и к *эритро*-стереомерам альдолей. В классических условиях в водном растворе гидроксида натрия или калия обратимая альдольная конденсация подчиняется термодинамическому контролю, где преобладает более стабильный *трео*-изомер альдоля:

$R^2CH{=}C(OM)R^1 + RCHO \rightleftharpoons$ … $\xrightarrow{H_2O}$ *трео*-изомер

… $\xrightarrow{H_2O}$ *эритро*-изомер

С другой стороны, в условиях строгого кинетического контроля конфигурация альдоля определяется конфигурацией енолята. *Z*-Енолят дает *эритро*-изомер, тогда как *E*-енолят при присоединении к карбонильной группе дает *трео*-изомер альдоля:

Z-енолят $+ RCHO \longrightarrow$ … $\xrightarrow{H_2O}$ … $\longrightarrow$ *эритро*-альдоль ;

E-енолят $+ RCHO \longrightarrow$ … $\xrightarrow{H_2O}$ … $\longrightarrow$ *трео*-альдоль .

Кинетический контроль выполняется для альдольной конденсации с участием енолятов лития, и особенно бора, в апротонной среде при низкой температуре, для которых конфигурация енолята сохраняется в продукте конденсации с альдегидом или кетоном. Так, например, литиевый енолят этилтретбутилкетона *Z*-конфигурации при взаимодействии с бензальдегидом в ТГФ при $-78°C$ в течение всего 5–10 с дает альдоль исключительно *эритро*-конфигурации:

$CH_3CH_2C(O)C(CH_3)_3$ $\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78°C]{(i\text{-}C_3H_7)_2NLi;}$ $H_3C{-}CH{=}C(OLi){-}C(CH_3)_3$ $\longrightarrow$

$\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78°C]{C_6H_5CHO}$ $C_6H_5{-}CH(OH){-}CH(CH_3){-}C(O){-}C(CH_3)_3$ (100%)

эритро-изомер

Конденсация бензальдегида со смесью *E*- и *Z*-изомеров Li-енолята этилмезитилкетона приводит к образованию *трео*- и *эритро*-альдолей, соотношение которых равно соотношению *E*- и *Z*-енолятов:

$CH_3CH_2C(O){-}C_6H_2(CH_3)_3$ $\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78°C]{(i\text{-}C_3H_7)_2NLi;}$

$\longrightarrow$ $H(CH_3)C{=}C(OLi){-}C_6H_2(CH_3)_3$ + $H_3C(H)C{=}C(OLi){-}C_6H_2(CH_3)_3$ $\longrightarrow$

E-изомер (92%) *Z*-изомер (8%)

$\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78°C]{C_6H_5CHO}$ $C_6H_5{-}CH(OH){-}CH(CH_3){-}C(O){-}C_6H_2(CH_3)_3$ + $C_6H_5{-}CH(OH){-}CH(CH_3){-}C(O){-}C_6H_2(CH_3)_3$

трео-альдоль (92%) *эритро*-альдоль (8%)

17.5.2. СЛОЖНОЭФИРНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ КЛЯЙЗЕНА И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Енолят-ионы сложных эфиров являются близкими аналогами енолят-ионов альдегидов и кетонов. Подобно тому как енолят-ионы альдегидов и кетонов присоединяются по карбонильной группе карбонильных соединений с образованием альдолей, енолят-ионы сложных эфиров присоединяются по карбонильной группе сложного эфира. Принципиальное различие этих двух родственных по своему механизму конденсаций заключается в том, что в сложноэфирной конденсации есть уходящая группа OR^- ($OC_2H_5^-$), при отщеплении которой образуется 1,3-кетоэфир:

$$1)\ CH_3C(=O)OC_2H_5 + {}^{\ominus}OC_2H_5 \rightleftarrows \overset{\ominus}{C}H_2{=}C(=O)-OC_2H_5 + C_2H_5OH\ ;$$

$$2)\ CH_3C(=O)OC_2H_5 + \overset{\ominus}{C}H_2{=}C(=O)-OC_2H_5 \rightleftarrows CH_3-C(O^{\ominus})(OC_2H_5)-CH_2-C(=O)-OC_2H_5\ ;$$

$$3)\ CH_3-C(O^{\ominus})(OC_2H_5)-CH_2-C(=O)-OC_2H_5 \rightleftarrows CH_3C(=O)CH_2C(=O)OC_2H_5 + {}^{\ominus}OC_2H_5\ ;$$

$$4)\ CH_3C(=O)CH_2C(=O)OC_2H_5 + {}^{\ominus}OC_2H_5 \rightleftarrows CH_3C(O^{\ominus}){=}CHC(=O)OC_2H_5 + HOC_2H_5.$$

Такой процесс невыгоден термодинамически, поскольку реакция эндотермична. Это неудивительно, если принять во внимание, что равновесие первых трех стадий смещено влево и только в заключительной стадии положение равновесия благоприятствует сложноэфирной конденсации, так как pK_a ацетоуксусного эфира (11) значительно ниже, чем pK_a этанола (15.9). Однако в первой стадии равновесие почти нацело смещено влево вследствие того, что pK_a сложного эфира (pK_a = ~25) гораздо выше, чем у этанола. Поэтому дейтероводородный обмен этилацетата с C_2H_5OD, катализируемый этилатом натрия, идет очень медленно и 50% обмена достигается только через две недели при 25°C в 0,1 М растворе.

Сложноэфирная конденсация была открыта в 1887 г. Л. Кляйзеном, который при кипячении этилацетата с сухим этилатом натрия, не содержащим сольватного спирта, получил после подкисления реакционной смеси уксусной кислотой ацетоуксусный эфир с выходом 75%:

$$2CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{2) } CH_3COOH-H_2O]{\text{1) } C_2H_5ONa;\text{ 8 час; 80°C}} CH_3-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \text{ .} \quad (75\%)$$

Из приведенного выше механизма сложноэфирной конденсации ясно, что сложный эфир должен содержать по крайней мере один атом водорода при α-углеродном атоме для того, чтобы могли реализоваться стадии (1), (2) и (3), и два атома водорода — чтобы реализовать стадию (4). Поэтому сложные эфиры типа $R_2CHCOOCH_2CH_3$ не вступают в конденсацию Кляйзена, катализируемую алгоголят-ионом как основанием. Для такого сложного эфира не может реализоваться последняя стадия, поскольку конечный продукт $R_2CHCOCR_2COOCH_2CH_3$ не содержит «кислых» атомов водорода при α-углеродном атоме и pK_a такого 1,3-кетоэфира ~20. Однако эта реакция осуществляется при помощи намного более сильного основания,такого, как гидрид натрия:

$$(CH_3)_2CHCOOC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{2) } C_2H_5OH]{\text{1) NaH; эфир-толуол}} (CH_3)_2CH-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-C(CH_3)_2-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \quad (58\%).$$

Оптимальным основанием для сложноэфирной конденсации служит гидрид натрия в эфире или толуоле.

Смешанная перекрестная конденсация двух сложных эфиров, имеющих атомы водорода при α-углеродном атоме, в общем случае приводит к образованию смеси четырех 1,3-кетоэфиров: двух симметричных и двух несимметричных. Эту смесь трудно разделить на компоненты, поэтому раньше в смешанной конденсации Кляйзена в качестве карбонильной компоненты использовали только такие сложные эфиры, у которых нет «активных» α-атомов водорода. Этому условию удовлетворяют $ArCOOCH_2CH_3$; $C(=O)(OEt)_2$; $HCOOCH_2CH_3$; $(CH_3)_3CCOOCH_2CH_3$. В качестве карбонильной компоненты в перекрестной сложноэфирной конденсации особенно эффективен диэтилоксалат и диэтилкарбонат. Открытое И. Вислиценусом (1894 г.) декарбо-

нилирование оксоалкильных производных сложных эфиров при 150–170°C открывает удобный путь синтеза монозамещенных малоновых эфиров:

$$C_{16}H_{33}CH_2C(=O)OC_2H_5 + C_2H_5O-C(=O)-C(=O)-OC_2H_5 \xrightarrow[\text{эфир}]{C_2H_5ONa}$$

$$\longrightarrow C_{16}H_{33}CH(COOC_2H_5)-C(=O)-C(=O)-OC_2H_5 \xrightarrow{150^{\circ}C} \underset{(68\%)}{C_{16}H_{33}CH(COOC_2H_5)_2} + CO$$

Современный вариант перекрестной конденсации Кляйзена заключается в С-ацилировании литиевых енолятов сложных эфиров в очень мягких условиях в ТГФ хлорангидридами карбоновых кислот:

$$R^1CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ R^2\text{-}C(O)Cl]{1)\ (i\text{-}C_3H_7)_2NLi;\ \text{ТГФ};\ -78^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow \underset{(60\text{–}80\%)}{R^2-C(=O)-CH(R^1)-C(=O)OC_2H_5} + LiCl\ .$$

Этот универсальный метод позволяет получать эфиры самых разнообразных 1,3-кетокислот. Аналогично реагируют литиевые еноляты сложных эфиров с кетонами, диалкил- и диарилдисульфидами, фенилселенилбромидом:

$$RCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ C_6H_5S-SC_6H_5]{1)\ (i\text{-}C_3H_7)_2NLi;\ \text{ТГФ};\ -78^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow RCH(SC_6H_5)COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ C_6H_5S-SC_6H_5]{1)\ (i\text{-}C_3H_7)_2NLi;\ \text{ТГФ};\ -78^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow RC(SC_6H_5)_2COOC_2H_5 \xrightarrow[CH_3OH]{HgCl_2,\ HCl} \underset{\text{эфир }\alpha\text{-кетокислоты}}{R-C(=O)-COOC_2H_5}$$

$$RCH_2CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ C_6H_5SeBr]{1)\ (i\text{-}C_3H_7)_2NLi;\ ТГФ;\ -78^\circ C}$$

$$\longrightarrow RCH_2\underset{\displaystyle SeC_6H_5}{CH}COOC_2H_5 \xrightarrow{H_2O_2} RCH{=}CHCOOC_2H_5$$

эфир α,β-ненасыщенной кислоты

Все эти реакции нашли широкое применение в современном органическом синтезе. Особое значение имеет конденсация литиевых енолятов сложных эфиров с кетонами, приводящая к получению эфиров β-оксикислот. Эта реакция служит простым и удобным синтетическим эквивалентом хорошо известной реакции Реформатского (см. 17.5.3):

$$R^1CH_2{-}COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ R^2\underset{\displaystyle O}{\overset{}{C}}R^3]{1)\ (Si(CH_3)_3)_2NLi;\ ТГФ;\ -78^\circ C} R^3{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle R^2}{C}}{-}\underset{\displaystyle R^1}{\overset{\displaystyle COOC_2H_5}{CH}};$$

$$CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ \text{циклогексанон}]{1)\ [(CH_3)_3Si]_2NLi;\ ТГФ;\ -78^\circ C} \text{1-гидрокси-1-}(CH_2COOC_2H_5)\text{циклогексан}\ (80{-}90\%).$$

Внутримолекулярная конденсация сложных эфиров дикарбоновых кислот, называемая конденсацией В. Дикмана, по существу представляет собой просто частный случай сложноэфирной конденсации:

$$(CH_2)_n\begin{matrix}\diagup COOC_2H_5\\ \diagdown COOC_2H_5\end{matrix} \xrightarrow[\text{толуол}]{\text{NaH или KH}} (CH_2)_{n-1}\begin{matrix}\diagup C{=}O\\ \ \ |\\ \diagdown CH{-}COOC_2H_5\end{matrix} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O\text{-}H_2SO_4;\ t^\circ C} (CH_2)_{n-1}\begin{matrix}\diagup C{=}O\\ \ \ |\\ \diagdown CH_2\end{matrix}$$

Реакция протекает с хорошим выходом (70–80%) только в том случае, если в результате циклизации образуются пяти или шестичленные циклы, т.е. при $n = 4$ и $n = 5$. Однако циклизация имеет место и при образовании макроциклов при $n > 12$ при использовании техники высокого разбавления и гидрида натрия в качестве основания. В частности, циклические 1,3-кетоэфиры C_{14}–C_{16} получаются с помощью конденсации Дикмана с выхо-

дами порядка 30%. Этот метод совершенно неудовлетворителен для получения соединений с 8—12-членным размером цикла.

Конденсация сложных эфиров с кетонами, в принципе, представляет собой общий метод синтеза 1,3-дикетонов (β-дикетонов):

$$R^1CH_2COR^2 + R^3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ C_2H_5ONa} R^3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{R^1}{|}}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^2 .$$

C—H-Кислотность кетонов в 10^5 раз превышает кислотность сложных эфиров. Поэтому кетоны играют роль метиленовой, а сложные эфиры — карбонильной компоненты. Енолят-ион кетона присоединяется по карбонильной группе сложного эфира. Конкурирующие реакции альдольной и сложноэфирной конденсации накладывают серьезные ограничения на практическое применение этой реакции, и выход 1,3-дикетонов обычно невелик:

$$H_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 + H_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O-H_2SO_4]{1)\ C_2H_5ONa} H_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 .\quad (35\text{–}45\%)$$

$$F_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 + H_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^+;\ 0°C]{1)\ C_2H_5ONa} F_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 .\quad (52\%)$$

Поэтому в качестве сложноэфирной компоненты обычно используют этилформиат, диэтилоксалат, диэтилкарбонат:

$$C_6H_{10}{=}O + HC(=O)OC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_2O-CH_3COOH]{1)\ NaH,\ эфир} \text{2-(HC(=O))-циклогексанон } (C_6H_9{=}O)-C(=O)H ;$$

$$C_6H_{10}{=}O + C_2H_5O-C(=O)-C(=O)-OC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_2O-H_2SO_4;\ 0°C]{1)\ C_2H_5ONa;\ C_2H_5OH;\ 20°C}$$

$$\longrightarrow (C_6H_9{=}O)-C(=O)-COOC_2H_5 \xrightarrow{170°C} (C_6H_9{=}O)-C(=O)-OC_2H_5 + CO \quad (59\%).$$

Современный метод карбоксилирования кетонов заключается в конденсации щелочных енолятов кетонов с диэтиловым эфиром угольной кислоты — диэтилкарбонатом, или с хлоругольным эфиром $ClCOOC_2H_5$, катализируемой гидридом натрия или диизопропиламидом лития:

$$\text{циклооктанон} + (C_2H_5O)_2C{=}O \xrightarrow[\text{толуол; 110°C}]{NaH} \text{2-(этоксикарбонил)циклоокт-1-енолят натрия } (ONa,\ C(O)OC_2H_5) \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[0°C]{CH_3COOH-H_2O} \text{2-оксоциклооктанкарбоксилат этила } (C(O)-OC_2H_5) \quad (94\%)$$

17.5.3. РЕАКЦИЯ РЕФОРМАТСКОГО

Магний- и литийорганические соединения не могут быть получены при взаимодействии магния или лития с α-галогензамещенными сложными эфирами, поскольку реактивы Гриньяра и литийорганические соединения взаимодействуют со сложными эфирами. Получение сложных эфиров β-оксикислот в результате присоединения металлорганических производных сложных эфиров к карбонильной группе альдегидов и кетонов удается осуществить при использовании цинковых производных. Эта реакция была открыта русским ученым С.Н. Реформатским в 1887 г. α-Бромэфиры взаимодействуют с альдегидами или кетонами и металлическим цинком в неполярной апротонной среде (бензол, толуол) с образованием эфиров β-оксикислот. В этой реакции нет необходимости в предварительном выделении цинкорганического соединения, и цинк добавляется непосредственно к смеси карбонильного соединения и α-бромэфира в толуоле или бензоле:

$$R^1CH(Br)COOC_2H_5 + R^2-C(=O)-R^3 + Zn \xrightarrow[80°C]{\text{толуол}}$$

$$\longrightarrow R^2-C(OZnBr)(R^3)-CH(R^1)-C(=O)OC_2H_5 \xrightarrow{H_2SO_4-H_2O;\ 0°C} R^2-C(OH)(R^3)-CH(R^1)-C(=O)OC_2H_5$$

При тщательном соблюдении экспериментальных условий выходы эфиров β-оксикислот обычно весьма высокие и достигают 60–90%:

$$CH_3\underset{\underset{Br}{|}}{C}HCOOC_2H_5 + C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O-H_2SO_4;\ 0^\circ C]{1)\ Zn;\ \text{бензол};\ 80^\circ C}$$

$$\longrightarrow C_6H_5-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}H-C\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow OC_2H_5\end{matrix} \quad (80\%)$$

$$\text{циклогексанон}{=}O + BrCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_2O-H_2SO_4;\ 0^\circ C]{1)\ Zn;\ \text{толуол};\ 80^\circ C}$$

$$\text{1-гидрокси-циклогексил}\begin{matrix} OH \\ CH_2COOC_2H_5\end{matrix} \quad (71\%)$$

$$CH_3(CH_2)_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-H + BrCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_2O-H_2SO_4;\ 0^\circ C]{1)\ Zn;\ \text{толуол};\ 80^\circ C}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_5\underset{\underset{OH}{|}}{C}H-CH_2-C\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow OC_2H_5\end{matrix} \quad (54\%)$$

Для того, чтобы избежать дегидратации сложного эфира с третичной или вторичной гидроксильной группой в α,β-ненасыщенные сложные эфиры, необходимо тщательно контролировать условия кислотного гидролиза цинкового алкоголята и выполнять его при 0°С.

Для реактива Реформатского, образующегося из α-бромэфира и цинка, в течение длительного времени была принята структура цинкорганического соединения — $BrZnCH(R)COOC_2H_5$. В настоящее время для него более обоснованной представляется структура цинкового енолята — $RCH{=}C\begin{matrix}\nearrow OZnBr \\ \searrow OC_2H_5\end{matrix}$. Поэтому реакцию

Реформатского логично рассматривать как частный случай альдольной конденсации карбонильного соединения и цинкового енолята сложного эфира. Движущей силой процесса является образование хелатного комплекса, где роль хелатирующего агента выполняет катион цинка:

$$R^1{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}R^2 + CH_2{=}C\begin{matrix}\nearrow OZnBr\\ \searrow OC_2H_5\end{matrix} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \text{[хелатный цинковый комплекс: } R^1R^2C(O{-}ZnBr{\cdots}O{=})C(OC_2H_5)CH_2\text{]} \xrightarrow{H^+;\ H_2O} R^2{-}\underset{\underset{R^1}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}{-}CH_2{-}COOC_2H_5 .$$

Образованию хелатного комплекса способствуют неполярные растворители, они не могут эффективно сольватировать катион цинка. Такая трактовка механизма реакции Реформатского находится в хорошем соответствии с экспериментальными данными, согласно которым β- и γ-бромэфиры, не способные к образованию цинковых енолятов, не вступают и в реакцию Реформатского.

17.5.4. КОНДЕНСАЦИЯ КНЕВЕНАГЕЛЯ

Альдольная конденсация является прототипом многих других карбонил-метиленовых конденсаций, широко используемых в органической химии. Важную группу составляют реакции конденсации алифатических и ароматических альдегидов и кетонов с соединениями, содержащими две акцепторные карбоксильные, карбалкоксильные, циано- и нитрогруппы у одного атома углерода (малоновая кислота, ее эфиры и динитрил, циануксусный эфир, ацетоуксусный эфир и т.д.). Все эти реакции объединяются под общим названием конденсации Э. Кневенагеля (1896):

$$R^1{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}R^2 + CH_2\begin{matrix}\nearrow X\\ \searrow Y\end{matrix} \xrightarrow{\text{пиперидин}} \begin{matrix}R^1\\ R^2\end{matrix}\!\!>C{=}C<\!\!\begin{matrix}X\\ Y\end{matrix} + H_2O$$

где X и Y = COOH, COOR, CN, NO_2

Реакция Кневенагеля широко используется в органическом синтезе как универсальный метод получения α, β-ненасыщенных кислот, сложных эфиров, нитрилов (табл. 17.5).

Таблица 17.5

Синтез α, β-ненасыщенных кислот, сложных эфиров и нитрилов по Кневенагелю

$$CH_3(CH_2)_5CHO + CH_2(COOH)_2 \xrightarrow[\text{пиридин; 100°C}]{\text{пиперидин}} CH_3(CH_2)_5CH{=}CH{-}COOH + CO_2 + H_2O \quad (79\%)$$

$$\text{циклогексанон} + NC{-}CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{бензол; 80°C}]{\text{пиперидин; } CH_3COOH} C_6H_{10}{=}C(CN)COOC_2H_5 \quad (100\%)$$

$$3\text{-}O_2NC_6H_4CHO + CH_2(COOH)_2 \xrightarrow{\text{пиперидин}} 3\text{-}O_2NC_6H_4{-}CH{=}CHCOOH \quad (80\%)$$

$$\text{фурфурол} + CH_2(COOH)_2 \xrightarrow[\text{100°C}]{\text{пиперидин}} \text{2-фурил}{-}CH{=}CHCOOH \quad (91\%)$$

$$\text{хинолин-4-карбальдегид} + NC{-}CH_2(COOH) \xrightarrow[\text{пиридин; 100°C}]{\text{пиперидин}} \text{4-хинолил}{-}CH{=}CHCN \quad (80\%)$$

$$\text{циклогексанон} + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{бензол}]{\text{пиперидин; } TiCl_4} C_6H_{10}{=}C(COOC_2H_5)_2 \quad (78\%)$$

$$C_6H_5CHO + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{бензол}]{\text{пиперидин; } CH_3COOH} C_6H_5{-}CH{=}C(COOC_2H_5)_2 \quad (90\%)$$

$$\text{циклогексанон} + CH_2(CN)_2 \xrightarrow[\text{бензол; 80°C}]{\text{пиперидин; } CH_3COOH} C_6H_{10}{=}C(CN)_2 + H_2O \quad (75\%)$$

Отличительной особенностью конденсации Кневенагеля по сравнению с альдольной конденсацией является катализ аминами — пиридином, пиперидином или смесью этих аминов. Амины обладают достаточной основностью для создания равновесной стационарной концентрации аниона при депротонировании малонового, циануксусного, нитроуксусного и ацетоуксусного эфиров с $pK_a \sim 10$. Однако амины не способны превратить в сопряженный енолят-ион кетоны и альдегиды с pK_a 18–20. Это важное обстоятельство позволяет свести к минимуму самоконденсацию карбонильных соединений. Альдегиды вступают в реакцию Кневенагеля с самыми различными соединениями с активной метиленовой группой. Кетоны менее активны и легко реагируют с $CH_2(CN)_2$ и $CNCH_2COOCH_2CH_3$, но для взаимодействия с малоновым и ацетоуксусным эфиром требуется катализ $TiCl_4$. Оптимальными условиями конденсации Кневенагеля следует считать использование в качестве катализатора ацетата пиперидиния вместо свободного основания. Точный механизм этой реакции неизвестен, но предполагают, что в буферных средах (ацетат пиперидиния) реакционноспособной частицей оказывается иминиевая соль, образующаяся из карбонильного соединения и вторичного амина при катализе сопряженной кислотой. Иминиевая соль затем взаимодействует с енолят-ионом. Последующее элиминирование пиперидина завершает образование α, β-непредельных соединений:

$$R{-}C(=O){-}H + HN(CH_2)_5 \xrightleftharpoons{AcOH} (CH_2)_5N^{\oplus}{=}CHR\ OAc^{\ominus};$$

$$CH_2XY + HN(CH_2)_5 \rightleftharpoons {}^{\ominus}CHXY + H_2N^{\oplus}(CH_2)_5;$$

$$(CH_2)_5N^{\oplus}{=}CHR + {}^{\ominus}CHXY \rightleftharpoons R{-}CH(N(CH_2)_5){-}CHXY \xrightleftharpoons{H_2N^{\oplus}(CH_2)_5}$$

$$\rightleftharpoons R{-}CH(N^{\oplus}H(CH_2)_5){-}CHXY + HN(CH_2)_5 \longrightarrow RHC{=}CXY + HN(CH_2)_5 + H_2N^{\oplus}(CH_2)_5$$

X и Y = $COOC_2H_5$; CN

При конденсации карбонильных соединений с малоновой кислотой в пиридине в присутствии пиперидина промежуточно образующаяся α, β-ненасыщенная дикарбоновая кислота подвергается декарбоксилированию с образованием α, β-ненасыщенной кислоты, как правило *E*-конфигурации. Эта разновидность реакции Кневенагеля носит название конденсации Дебнера:

$$\mathrm{RCH{=}O} + \mathrm{CH_2(COOH)_2} \xrightarrow[\text{пиридин}]{\text{пиперидин}} \left[\mathrm{R(H)C(OH){-}CH(COOH)_2}\right] \rightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{пиридин}} \left[\mathrm{R(H)C(OH){-}CH(COO^{\ominus})(COOH)}\right] \mathrm{C_5H_5NH^{\oplus}} \rightleftharpoons \left[\mathrm{R(H)C(\overset{\oplus}{O}H_2){-}CH(COO^{\ominus})(COOH)}\right] +$$

$$+ \mathrm{C_5H_5N} \rightleftharpoons \mathrm{R(H)C{=}C(H){-}C(O){-}OH} + \mathrm{CO_2} + \mathrm{H_2O}.$$

Конденсация Кневенагеля—Дебнера и в настоящее время остается одним из лучших способов синтеза α, β-ненасыщенных кислот, сложных эфиров и нитрилов.

Другой способ синтеза α, β-ненасыщенных кислот был разработан В. Перкиным (1868 г.). В реакции Перкина ароматические или гетероароматические альдегиды подвергаются конденсации в жестких условиях при 170–200°С с ангидридами алифатических кислот в присутствии солей карбоновых кислот в качестве основания:

$$\mathrm{ArCHO} + (\mathrm{RCH_2CO})_2\mathrm{O} \xrightarrow{\mathrm{RCH_2COONa};\ 170\text{–}200^\circ C}$$

$$\longrightarrow \mathrm{ArCH{=}C(R)COOH} + \mathrm{RCH_2COOH}.$$

В качестве простейших примеров можно привести получение коричной кислоты при взаимодействии бензальдегида с ангидридом уксусной кислоты, катализируемом ацетатом калия:

$$C_6H_5CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[(CH_3CO)_2O;\ 8\ \text{часов}]{CH_3COOK;\ 180°C} C_6H_5CH{=}CHCOOH\ (60\%)$$

$$o\text{-}HOC_6H_4CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[175°C]{CH_3COONa}$$

$$\longrightarrow \text{кумарин} + o\text{-}CH_3COOC_6H_4CH{=}CHCOOH$$

кумарин

Реакцию Перкина можно рассматривать как разновидность альдольной конденсации, где роль нуклеофильного агента выполняет енолят-ион ангидрида кислоты. Механизм реакции может быть выражен с помощью следующей последовательности превращений:

$$(CH_3CO)_2O \underset{t,\,°C}{\overset{CH_3COO^-}{\rightleftharpoons}} CH_3C(O){-}O{-}C(O){\overset{\ominus}{=}}CH_2$$

$$ArCHO + CH_3C(O){-}O{-}C(O){\overset{\ominus}{=}}CH_2 \rightleftharpoons CH_3C(O){-}O{-}C(O){-}CH_2{-}CH(Ar){-}O^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ArCH(OCOCH_3)CH_2COO^{\ominus} \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} ArCH(OCOCH_3){-}CH(H)C(O){-}O{-}C(O)CH_3\ (+\ {}^{\ominus}O{-}C(O){-}CH_3) \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ArCH{=}CHCOOAc + CH_3COOH + CH_3COO^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ArCH{=}CHCOOH + Ac_2O + AcO^{\ominus}.$$

Выходы производных коричной кислоты зависят от природы заместителя в бензольном кольце ароматического альдегида. Электроноакцепторные заместители (NO_2, CN; Cl, Br и др.) способствуют повышению выхода α, β-ненасыщенных кислот, в то время как он резко снижается при наличии электронодонорных (CH_3; C_2H_5; $N(CH_3)_2$) заместителей. Реакция Перкина практически неприменима для алифатических альдегидов из-за их склонности к автоконденсации.

17.5.5. РЕАКЦИЯ МАННИХА

Реакция К. Манниха (1912 г.) является основным способом получения α-диалкиламинометилкетонов при конденсации кетонов с формальдегидом и гидрохлоридом вторичного амина:

$$R^1\text{—}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{—}CH_2R^2 + H\text{—}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{—}H + R_2\overset{\oplus}{N}H_2\overset{\ominus}{Cl} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow R^1\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}\underset{\underset{\displaystyle R^2}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{\overset{\oplus}{N}}R_2\,\overset{\ominus}{Cl} + H_2O$$

Ее синтетические возможности ограничиваются применением вторичных аминов, так как продукты, образующиеся при конденсации с первичными аминами, вступают в целый ряд дальнейших превращений:

$$\text{(циклогексанон)}{=}O + H\text{—}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{—}H + (CH_3)_2NH \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl}$$

$$\longrightarrow \text{2-}(CH_2\text{-}\overset{\oplus}{N}H(CH_3)_2\,\overset{\ominus}{Cl})\text{циклогексанон}{=}O \quad (85\%)\ ;$$

$$C_6H_5C\overset{\nearrow O}{\underset{\searrow CH_3}{}} + H\text{—}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{—}H + (CH_3)_2NH \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl}$$

$$\longrightarrow C_6H_5C\overset{\nearrow O}{\underset{\searrow CH_2CH_2\text{-}\overset{\oplus}{N}H(CH_3)_2\,\overset{\ominus}{Cl}}{}} \quad (70\%)\ ;$$

$$\text{циклогексанон} + H{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}H + HN\langle\ \rangle O \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl}$$

$$\longrightarrow \text{2-(морфолиниометил)циклогексанон}\ CH_2{-}\overset{\oplus}{N}H\ Cl^{\ominus}\quad (100\%)\ .$$

Активной электрофильной частицей в реакции Манниха является иминиевая соль, получающаяся из формальдегида и вторичного амина при кислотном катализе:

$$H{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}H + R_2NH \rightleftharpoons \underset{\text{полуаминаль}}{HOCH_2NR_2};$$

$$H^{\oplus} + HOCH_2NR_2 \rightleftharpoons H_2\overset{\oplus}{O}{-}CH_2{-}NR_2 \rightleftharpoons \underset{\text{катион иминия}}{CH_2{=}\overset{\oplus}{N}R_2} + H_2O.$$

Иминиевую соль можно выделить индивидуально при взаимодействии формальдегида с диметиламином в хлористом метилене в присутствии безводной борфтористоводородной или трифторуксусной кислоты при низкой температуре:

$$H{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}H + (CH_3)_2NH \xrightarrow[-20^{\circ}C]{HBF_4,\ CH_2Cl_2;} CH_2{=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2BF_4^{\ominus}.$$

Иминиевая соль далее взаимодействует с енольной формой кетона:

$$R^1{-}C({=}O){-}CH_2R^2 \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R^1C(OH){=}CHR^2\ ;$$

$$R^1C(\ddot{O}H){=}CHR^2 + CH_2{=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2 \longrightarrow R^1C({=}O){-}CH(R^2){-}CH_2N(CH_3)_2 + H^{\oplus}.$$

Электрофильная атака катиона иминия направляется преимущественно на более замещенный α-углеродный атом енола. Совре-

менная модификация реакции Манниха основывается на использовании борных или силиловых эфиров енолов. Винилоксибораны получаются при взаимодействии кетонов с диалкилборилтрифторметансульфонатом в присутствии третичного амина:

$$(C_4H_9)_3B + CF_3SO_3H \longrightarrow \underset{(84\%)}{(C_4H_9)_2BOSO_2CF_3} \xrightarrow[N(C_3H_7\text{-}i)_2(C_2H_5)]{(CH_3CH_2)_2CO}$$

$$\xrightarrow[(95\%)]{} CH_3CH_2-\underset{\displaystyle OB(C_4H_9)_2}{\underset{|}{C}}=CH-CH_3 + CF_3SO_3^{\ominus}\overset{\oplus}{N}H(C_3H_7\text{-}i)_2(C_2H_5)\ ;$$

$$CH_3CH_2-\underset{\displaystyle OB(C_4H_9)_2}{\underset{|}{C}}=CH-CH_3 + CH_2=\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CF_3COO^{\ominus} \xrightarrow{ДМСО}$$

$$\longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-\underset{\displaystyle CH_2N(CH_3)_2}{\underset{|}{C}H}-CH_3 + CF_3COOB(C_4H_9)_2$$

Аналогично реагируют и силиловые эфиры енолов:

$$\text{(1-циклогексенил)}-OSi(CH_3)_3 \xrightarrow[2)\,H_2O]{1)\,CH_2=\overset{\oplus}{N}R_2\overset{\ominus}{X}\ ;\ TiCl_4;\ CH_2Cl_2}$$

$$\longrightarrow \text{2-}(CH_2NR_2)\text{циклогексанон} + (CH_3)_3SiX\ .$$

В настоящее время для конденсации с кетонами и их производными предпочитают использовать заранее приготовленную соль иминия $CH_2=\overset{\oplus}{N}R_2\overset{\ominus}{X}$.

17.5.6. БЕНЗОИНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

Бензоиновая конденсация относится к числу самых старых реакций в органической химии, которая была чисто случайно открыта еще в 1832 г. Ю. Либихом и Ф. Велером при обработке бензальдегида цианидом калия. Образующий при этом α-гидроксикетон получил название бензоин, что дало название самой реакции конденсации:

$$ArC\overset{O}{\lessgtr}_{H} + ArC\overset{O}{\lessgtr}_{H} \xrightleftharpoons{KCN;\ C_2H_5OH-H_2O} ArCH(OH)-C(=O)-Ar$$ бензоин;

$$C_6H_5C\overset{O}{\lessgtr}_{H} + C_6H_5C\overset{O}{\lessgtr}_{H} \xrightleftharpoons{KCN;\ C_2H_5OH} C_6H_5CH(OH)-C(=O)-C_6H_5\ (90\%).$$

В бензоиновой конденсации участвуют две молекулы ароматического или гетероциклического альдегида в присутствии цианид-иона как катализатора. Конечным продуктом этой конденсации является α-гидроксикетон. Реакция обратима и обработка бензоина смесью цианида калия и другого ароматического альдегида приводит к смешанному бензоину:

$$Ar^1CH(OH)-C(=O)-Ar^1 + Ar^2C\overset{O}{\lessgtr}_{H} \xrightarrow[\text{вода}]{KCN;\ C_2H_5OH} Ar^1CH(OH)-C(=O)-Ar^2 + Ar^1C\overset{O}{\lessgtr}_{H}.$$

В общем случае из эквимольной смеси двух различных альдегидов теоретически должна получиться смесь из четырех бензоинов, однако в некоторых случаях удается получить только один смешанный бензоин. Многие ароматические альдегиды, содержащие сильные электронодонорные заместители — диметиламинобензальдегид, пиперональ, 2,4-диметоксибензальдегид и др., сами по себе не вступают в бензоиновую конденсацию. Однако они принимают участие в смешанной (перекрестной) конденсации с другими альдегидами, и это эффективно используется в синтетической практике:

$$C_6H_5C\overset{O}{\lessgtr}_{H} + n\text{-}(CH_3)_2N\text{-}C_6H_4C\overset{O}{\lessgtr}_{H} \xrightarrow{KCN;\ C_2H_5OH}$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH(OH)-C(=O)-C_6H_4N(CH_3)_2\text{-}n\ (86\%).$$

Экспериментально смешанную бензоиновую конденсацию удобно проводить, используя бисульфитное производное одного альдегида для конденсации со вторым альдегидом в спиртовом ра-

створе цианистого калия или в диполярных апротонных растворителях — ДМФА или ДМСО с $\overset{\oplus}{N}(C_4H_9)_4CN^{\ominus}$.

Механизм бензоиновой конденсации был предметом обширных исследований. Согласно современным представлениям, он во всех деталях идентичен механизму, постулированному Лепуортом еще в 1904 г. на основании кинетических данных:

$$(1)\ ArC(=O)H + :CN^{\ominus} \rightleftharpoons ArCH(C{\equiv}N)\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus} \xrightleftharpoons{H_2O} ArCH(C{\equiv}N)OH + OH^{\ominus};$$

$$(2)\ ArCH(C{\equiv}N)OH \xrightleftharpoons{OH^{\ominus}} Ar\overset{\ominus}{C}(C{\equiv}N)OH + HO\ ;$$

$$(3)\ Ar\overset{\ominus}{C}(C{\equiv}N)OH + ArC^{\delta+}(=O^{\delta-})H \rightleftharpoons Ar{-}C(CN)(OH){-}C(H)(O^{\ominus}){-}Ar \xrightleftharpoons{H_2O} Ar{-}C(CN)(OH){-}C(H)(OH){-}Ar + OH^{\ominus}$$

$$(4)\ Ar{-}C(CN)(OH){-}C(H)(OH){-}Ar \xrightleftharpoons{OH^{\ominus}} Ar{-}C(CN)(O^{\ominus}){-}C(H)(OH){-}Ar \rightleftharpoons Ar{-}C(=O){-}C(H)(OH){-}Ar + CN^{\ominus}.$$

Этот механизм объясняет, почему катализатором служит цианид-ион. Катализатор в бензоиновой конденсации должен быть не только хорошим нуклеофилом по отношению к карбонильной группе, но также катализировать перенос протона от углерода к кислороду с образованием стабильного бензильного карбаниона, в котором электроноакцепторная цианогруппа участвует в делокализации заряда.

Продукты бензоиновой конденсации α-оксикетоны легко окисляются оксидом висмута (III) или ацетатом меди (II) до 1,2-дикетонов с высоким выходом:

$$R^1{-}C(=O){-}CH(OH){-}R^2 + Cu(OAc)_2 \longrightarrow R^1{-}C(=O){-}C(=O){-}R^2\ (75{-}95\%).$$

Цианид-ион катализирует конденсацию только ароматических альдегидов. Алифатические альдегиды вступают в аналогичную реакцию только в присутствии солей тиазолия в качестве

катализатора. Тиазолиевые соли получаются в результате алкилирования по атому азота тиазола — пятичленного гетероцикла с гетероатомами азота и серы. В качестве стандартного катализатора бензоиновой конденсации алифатических альдегидов используют N-додецилтиазолийбромид, в котором наличие длинной алифатической цепи обеспечивает растворимость этого реагента в обычных органических растворителях:

$$2\,CH_3CH_2CH_2CH{=}O \xrightarrow[\text{бензол},\ N(C_2H_5)_3]{\text{N}^+\text{-}C_{12}H_{25}\text{-тиазолий } Br^-} CH_3CH_2CH_2C(=O){-}CH(OH)CH_2CH_2CH_3\ (76\%).$$

Механизм бензоиновой конденсации алифатических альдегидов заметно отличается от того, который характерен для ароматических альдегидов. Отличительной особенностью катиона N-алкилтиазолия является сравнительно высокая C—H-кислотность водорода при C—2 благодаря соседству двух гетероатомов: серы и положительно заряженного азота. C—H-кислотность катиона N-алкилтиазолия характеризуется величиной pK_a порядка 10, и протон при C—2 отщепляется при действии третичного амина:

$$\text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}C2{-}H \underset{}{\overset{B:}{\rightleftharpoons}} \text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}C2{:}^{\ominus} + BH^{\oplus},\ \text{где } B: = NEt_3.$$

Образующийся при этом бетаин затем обратимо присоединяется по карбонильной группе альдегида:

$$\text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}C2{:}^{\ominus} + \underset{R^1}{\overset{H}{>}}C{=}O \rightleftharpoons \text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}CHR^1{-}O^{\ominus} \overset{BH^{\oplus}}{\rightleftharpoons} \text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}CHR^1{-}OH + B:$$

Продукт присоединения содержит ковалентно связанный тиазолиевый катион, что непосредственно отражается на его свойствах как C—H-кислоты (pK_a ~ 10).

$$\underset{pK_a\sim 10}{\text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}CHR^1(OH)} + B: \longrightarrow \text{тиазолий}(N^{\oplus}{-}R)\text{-}\overset{\ominus}{\ddot{C}}(OH){-}R^1 + BH^{\oplus}.$$

Образующийся карбанион представляет собой «замаскированный» («иммобилизованный») ацилоил-анион с необычно высокой стабильностью благодаря делокализации отрицательного заряда с помощью катиона тиазолия, обладающего высоким -*M* и -*I*-эффектами. Последующие стадии ничем принципиально не отличаются от реакции, катализируемой цианид-ионом. Нуклеофильная атака карбаниона по карбонильной группе другой молекулы альдегида с последующим отщеплением катиона тиазолия приводит к образованию α-гидроксикетона:

$$\text{Tz}^{\oplus}\text{–}\overset{\ominus}{\text{C}}(\text{R}^1)\text{–OH} + \text{R–CH=O} \rightleftharpoons \text{Tz}^{\oplus}\text{–C}(\text{R}^1)(\text{OH})\text{–CH}(\text{O}^{\ominus})\text{–R}^1 \overset{\text{BH}^{\oplus}}{\rightleftharpoons}$$

$$\rightleftharpoons \text{Tz}^{\oplus}\text{–C}(\text{R}^1)(\text{OH})\text{–CH}(\text{OH})\text{–R}^1 + \text{B:}$$

$$\text{Tz}^{\oplus}\text{–C}(\text{R}^1)(\text{OH})\text{–CH}(\text{OH})\text{–R}^1 \overset{\text{B:}}{\rightleftharpoons} \text{Tz}^{\oplus}\text{–C}(\text{R}^1)(\text{O}^{\ominus})\text{–CH}(\text{OH})\text{–R}^1 + \text{BH}^{\oplus} \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons \text{R}^1\text{–C(=O)–CH(OH)–R}^1 + \text{Tz:}^{\ominus} \overset{\text{BH}^{\oplus}}{\rightleftharpoons} \text{R}^1\text{–C(=O)–CH(OH)–R}^1 + \text{Tz–H} + \text{B}$$

Катион тиазолия стабилизирует карбанионный интермедиат в бо́льшей степени, чем цианид-ион, и это играет решающую роль в каталитическом эффекте солей тиазолия в бензоиновой конденсации как ароматических, так и алифатических альдегидов.

Присоединение цианид-иона к ароматическому альдегиду дает в качестве интермедиата бензоильный карбанион $\text{Ar}\overset{\ominus}{\text{C}}(\text{OH})\text{–CN}$.

Этот карбанион должен обладать достаточно высокой реакционной способностью не только по отношению к карбонильной группе альдегида, но также и для других электрофильных акцепторов, поскольку по существу он представляет собой «иммобилизованный» ацильный карбанион. Методологически это

привело к расширению синтетических возможностей реакции. Карбанион $\mathrm{Ar\overset{\ominus}{C}(OH)-CN}$ присоединяется к α,β-ненасыщенным кетонам, сложным эфирам и нитрилам, как разновидности реакции Михаэля (см. 17.6):

$$\mathrm{ArC(=O)H} + \mathrm{CH_2{=}CH{-}X} \xrightarrow[\text{ДМФА или ДМСО}]{\text{KCN или } N^+(C_4H_9)_4CN^-}$$

$$\longrightarrow \mathrm{ArC(=O){-}CH_2CH_2X} \qquad (60{-}90\%)\ .$$

$\mathrm{X = -C(O)R;\ -C(O)OR;\ -CN}$

Так как образование бензоина обратимо и предшествует присоединению по Михаэлю, применение бензоина вместо ароматического альдегида в качестве исходного соединения приводит к тем же самым продуктам. Это открывает удобный и доступный препаративный метод синтеза 1,4-дикетонов, γ-кетонитрилов и эфиров γ-кетокислот, используемых для получения многих гетероциклических соединений.

17.5.7. ИОН-РАДИКАЛЬНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ КЕТОНОВ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Два типа конденсаций, которые будут рассмотрены в этом разделе, по своему механизму резко отличаются от других конденсаций с участием енолят-ионов альдегидов, кетонов и сложных эфиров. При действии сильных одноэлектронных восстановителей, таких как щелочные металлы, ароматические кетоны образуют в апротонной среде окрашенные стабильные анион-радикалы, в которых отрицательный заряд сосредоточен на атоме кислорода, а неспаренный электрон — на атоме углерода:

$$\mathrm{Ar_2C{=}O} \xrightarrow[\text{эфир или ТГФ}]{\text{Na или K}} \mathrm{Ar_2\overset{\odot}{C}{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus}\ Na^{\oplus}}\ .$$

кетил

Такой анион-радикал носит тривиальное название кетил. Стабильность анион-радикалов ароматических кетонов обусловлена делокализацией неспаренного электрона по двум бензольным кольцам. Анион-радикалы жирноароматических кетонов и особенно алифатических и циклических кетонов обладают гораздо

меньшей стабильностью и легко димеризуются с образованием алкоголятов 1,2-диолов. Эта реакция получила название пинаконовой восстановительной димеризации кетонов по тривиальному названию диола, получающегося из простейшего кетона — ацетона. В качестве восстановителя обычно используют двухвалентные металлы — магний, цинк или их амальгамы, в малополярной апротонной среде — бензоле, толуоле, хлористом метилене, что способствует димеризации анион-радикалов:

$$2\,R_2C{=}O \xrightarrow[\text{бензол}]{Mg} \left(R_2\dot{C}{-}O^{\ominus}\right)_2 Mg^{2+}$$.

кетил

$$\left(R_2\dot{C}{-}O^{\ominus}\right)_2 Mg^{2+} \xrightarrow{\text{димеризация}} R_2C(O)-C(O)R_2\ (\text{O–Mg–O цикл}) \xrightarrow[H^+]{H_2O}$$

$$\longrightarrow R_2C(OH){-}C(OH)R_2$$.

На этой реакции основан классический метод синтеза двутретичных 1,2-диолов, описанный в главе 11 (см. ч. 2).

Ацилоиновая конденсация сложных эфиров по своему механизму подобна пинаконовому восстановлению кетонов в той же степени, в которой сложноэфирная конденсация Кляйзена подобна альдольной конденсации. Ацилоиновая конденсация включает несколько стадий, где последовательно образуются анион-радикалы и анионы. Конечным продуктом этой своеобразной реакции оказывается дианион 1,2-кетона — ендиолят, который после протонирования превращается в α-оксикетон, называемый ацилоином:

$$(1)\ 2\,RC(=O)OC_2H_5 + 2Na \longrightarrow 2\,R{-}\dot{C}(O^{\ominus}Na^{\oplus})OC_2H_5$$ анион-радикал ;

$$(2)\ 2\,R{-}\dot{C}(O^{\ominus}Na^{\oplus})OC_2H_5 \xrightarrow{\text{димеризация}} C_2H_5O(R)C(O^{\ominus}Na^{\oplus}){-}C(O^{\ominus}Na^{\oplus})(R)OC_2H_5$$;

(3) $C_2H_5O(R)(O^{\ominus}Na^{\oplus})C{-}C(O^{\ominus}Na^{\oplus})(R)OC_2H_5 \longrightarrow R{-}C({=}O){-}C({=}O){-}R + 2C_2H_5ONa;$

(4) $R{-}C({=}O){-}C({=}O){-}R + 2Na \longrightarrow \left[R{-}\dot{C}(O^{\ominus}Na^{\oplus}){-}\dot{C}(O^{\ominus}Na^{\oplus}){-}R \right] \longrightarrow$

$\longrightarrow R{-}C(O^{\ominus}Na^{\oplus}){=}C(O^{\ominus}Na^{\oplus}){-}R$ **дианион 1,2-дикетона (ендиолят)** ;

(5) $R{-}C(O^{\ominus}Na^{\oplus}){=}C(O^{\ominus}Na^{\oplus}){-}R \xrightarrow{CH_3COOH} \left[R{-}C(OH){=}C(OH){-}R \right] \longrightarrow R{-}C({=}O){-}CH(OH){-}R$ **ацилоин** .

Образование ацилоинов при восстановлении сложных эфиров алифатических карбоновых кислот натрием в инертном растворителе впервые наблюдали Буво и Блан в 1903 г.:

$$RC({=}O)OC_2H_5 \xrightarrow[\text{эфир; 0°C; 3–5 дней}]{Na} R{-}C({=}O){-}CH(R){-}OH \quad (50\text{–}75\%).$$

Эта реакция не нашла, однако, применения в органической химии до тех пор, пока Штолль и Прелог в 1947 г. не применили ее для синтеза карбоциклических соединений со средним (C_8–C_{12}) или большим размером цикла из диэфиров α,ω-дикарбоновых кислот. Ацилоиновая конденсация является лучшим и наиболее надежным методом синтеза циклических соединений, содержащих восемь и более атомов углерода в цикле. Диэфир α,ω-дикарбоновой кислоты в кипящем ксилоле перемешивают с мелкодиспергированным натрием в токе аргона — для предотвращения окисления натрия и промежуточно образующихся анион-радикалов и дианионов. Для достижения удовлетворительных выходов ацилоинов требуется чрезвычайно эффективное перемешивание со скоростью 3000–10000 об/мин. Ацилоиновая конденсация не требует применения метода высоких разбавлений и дает прекрасные выходы макроциклических ацилоинов порядка 90–95%

для циклов с пятнадцатью и бóльшим числом атомов углерода. Даже для средних циклов выходы 2-гидроксикетонов редко бывают ниже 50%:

$$CH_3O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3 \xrightarrow[\text{ксилол; }140^\circ C]{Na} (CH_2)_{16}\langle C{=}O,\ CH(OH)\rangle \quad (96\%);$$

$$\text{диметиловый эфир себациновой кислоты} \xrightarrow[\text{ксилол; }140^\circ C]{Na} \text{2-оксоциклодеканол} \quad (66\%).$$

диметиловый эфир себациновой кислоты

2-оксоциклодеканол

Для диэфиров низших карбоновых кислот с ацилоиновой конденсацией конкурирует сложноэфирная конденсация Дикмана при образовании пяти- и шестичленных циклов. Для ацилоиновой конденсации требуется по крайней мере четыре эквивалента натрия, тогда как циклизация по Дикману осуществляется под действием одного эквивалента натрия или образующегося из него алкоголята натрия. Проведение реакции в присутствии триметилхлорсилана полностью подавляет конденсацию Дикмана и приводит к образованию бис-(триметилсилильного)-производного ендиола, которое после гидролиза превращается в ацилоин. Эта методика значительно расширила область применения и синтетические возможности ацилоиновой конденсации, поскольку образование бис-(триметилсилильного)-производного ендиола предотвращает окисление ендиолята натрия — самой уязвимой стадии этой уникальной реакции. Это позволяет повысить выход ацилоинов и свести к минимуму побочные процессы. Такая модификация ацилоиновой конденсации стала в настоящее время общепринятой:

$$(CH_2)_n\langle C(=O)OCH_3,\ C(=O)OCH_3\rangle \xrightarrow[\text{ксилол}]{Na;\ (CH_3)_3SiCl} (CH_2)_n\langle C(OSi(CH_3)_3){=}C(OSi(CH_3)_3)\rangle \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_3O^+;\ H_2O} (CH_2)_n\langle C{=}O,\ CH(OH)\rangle \xrightarrow{Zn\ +\ CH_3COOH} (CH_2)_n\langle C{=}O,\ CH_2\rangle \qquad n = 2\text{-}27$$

17.6. СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ ПО МИХАЭЛЮ

Сопряженное присоединение енолят-ионов относится к числу наиболее важных в синтетическом отношении реакций α, β-ненасыщенных карбонильных соединений. Впервые присоединение малонат-иона к эфиру коричной кислоты наблюдал в 1887 г. А. Михаэль, поэтому этот тип присоединения нуклеофильных агентов называется реакцией Михаэля:

$$C_6H_5CH{=}CHC(=O)OC_2H_5 + {}^{\ominus}CH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$$

$$\longrightarrow C_6H_5\underset{\displaystyle CH(COOC_2H_5)_2}{\underset{|}{C}}HCH_2C(=O){-}OC_2H_5 \quad (72\%) .$$

Первоначально реакцией Михаэля называли 1,4-присоединение енолят-ионов 1,3-дикарбонильных соединений к α, β-ненасыщенным карбонильным соединениям:

$$R^1{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}R^2 \xrightarrow{B:^{\ominus}} R^1{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|\ominus}{C}}{=}CH{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}R^2 + BH;$$

$$R^1{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|\ominus}{C}}{=}CH{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}R^2 + {>}C{=}\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}R^3 \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons R^1{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}\underset{\displaystyle C(=O)R^2}{\underset{|}{C}H}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}CH{=}\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{\underset{|}{C}}{-}R^3 \overset{BH}{\rightleftharpoons} R^1{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}\underset{\displaystyle C(=O)R^2}{\underset{|}{C}H}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}{-}R^3$$

Образующийся в результате 1,4-присоединения енолят-ион стабилизирован за счет делокализации заряда по кратной связи, тогда как продукт 1,2-присоединения не стабилизирован сопряжением. Отсюда следует, что продукт 1,4-присоединения термодинамически более стабилен, чем изомерный ему продукт 1,2-присоединения.

В настоящее время область применения реакции Михаэля значительно расширилась благодаря енолят-ионам кетонов и енаминам в качестве нуклеофильных агентов («донор Михаэля») и

различным α, β-ненасыщенным кетонам, альдегидам, сложным эфирам, нитрилам, нитросоединениям и сульфонам в качестве так называемых «акцепторов Михаэля».

В соответствии с принципом ЖМКО, мягкие енолят-ионы 1,3-дикарбонильных соединений — малонового эфира; 1,3-кетоэфиров и 1,3-дикетонов (доноры Михаэля) присоединяются к α, β-енонам в 1,4-положение, т.е. увеличение мягкости нуклеофильного агента способствует сопряженному присоединению. Присоединение енолят-ионов 1,3-дикарбонильных соединений и кетонов проводится, как правило, в протонной среде — этаноле, который протонирует анионный аддукт с образованием конечного продукта сопряженного присоединения. В качестве основания обычно используют этилат натрия или третичный амин. Ниже приведены некоторые типичные примеры присоединения енолят-ионов к α, β-ненасыщенным кетонам, сложным эфирам и нитрилам:

$$\text{2-метилциклогексанон} + CH_2{=}CH{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}C_6H_5 \xrightarrow[-10^\circ C]{C_2H_5OK,\ C_2H_5OH} \text{2-}CH_3\text{-2-}(CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}C_6H_5)\text{циклогексанон}\ ;$$

(64%)

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 + (CH_3)_2C{=}CH{-}COOC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH;\ 25^\circ C]{C_2H_5ONa} (CH_3)_2C(CH_2{-}COOC_2H_5)CH(COOC_2H_5)_2 \quad (70\%)\ ;$$

$$H_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_3 + 2CH_2{=}CH{-}C{\equiv}N \xrightarrow[C_2H_5OH]{(C_2H_5)_3N}$$

$$\longrightarrow CH_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}C(CH_2CH_2CN)(CH_2CH_2CN){-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_3\ ;$$

(77%)

$$C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 + C_6H_5CH{=}CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C_6H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$$

$$\longrightarrow \begin{array}{c} C_6H_5-CH-CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}C_6H_5 \\ | \\ C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \end{array} \quad (93\%) \ ;$$

$$\text{2-(этоксикарбонил)циклогексанон} + CH_2{=}CH_2-C{\equiv}N \xrightarrow[\text{диоксан}]{\ominus OH \ \ \oplus N(C_2H_5)_3CH_2C_6H_5} \text{2-(этоксикарбонил)-2-}(CH_2CH_2CN)\text{циклогексанон} \ (85\%)$$

Наиболее высокие выходы продуктов в реакции Михаэля наблюдаются при использовании енолят-ионов 1,3-дикарбонильных соединений в качестве нуклеофильных агентов и сильных акцепторов, таких как акрилонитрил $CH_2{=}CHCN$ и нитроэтилен, содержащих относительно малореакционноспособную группировку. Во многих случаях с присоединением по Михаэлю конкурируют реакции карбонилметиленовой конденсации. Так, например, для α, β-ненасыщенных альдегидов и кетонов присоединение малонового эфира или малононитрила по Михаэлю конкурирует с обычной конденсацией Кневенагеля. Присоединение енолят-ионов кетонов к α, β-непредельным кетонам в спирте характеризуется не очень высокими выходами аддуктов, а применение сильных оснований или более жестких условий способствует только протеканию побочных реакций конденсации.

17.7. АННЕЛИРОВАНИЕ ПО РОБИНСОНУ

Реакция Михаэля в сочетании с альдольной конденсацией применима для построения шестизвенного цикла, конденсированного с другим циклом. Эта последовательность превращений, получившая название аннелирования* по Робинсону, играет исключительно важную роль в синтезе сложных полициклических соединений в ряду стероидов и терпеноидов.

Первая стадия этого процесса представляет собой обычное сопряженное присоединение по Михаэлю енолят-иона циклического кетона к α, β-ненасыщенному кетону. Образующийся при

**anula* (лат.) — кольцо.

этом 1,5-дикетон далее подвергается внутримолекулярной альдольной конденсации, приводящей к построению шестичленного кольца ненасыщенного бициклического кетона, например:

CH_3 + $CH_2{=}CH{-}C(O){-}CH_3$ $\xrightarrow[-10°C]{C_2H_5ONa,\ C_2H_5OH}$

$\xrightarrow[-10°C]{C_2H_5ONa,\ C_2H_5OH}$ $\xrightarrow[100°C]{KOH,\ H_2O}$ (65%).

В качестве превосходной иллюстрации практического использования аннелирования по Робинсону может служить ключевая стадия синтеза женского полового гормона эстрона:

акцептор Михаэля + донор Михаэля $\xrightarrow{\text{основание}}$

→ [ ] → продукт аннелирования по Робинсону →

1) циклизация
2) деметилирование
→ эстрон

Этот метод используется рядом фармацевтических фирм для промышленного производства эстрона.

В качестве другого примера можно привести построение тетрациклической системы, родственной по структуре стероидным кетонам:

CH_3ONa / CH_3OH; $CH_3CH_2C(=O)CH{=}CH_2$; $-H_2O$

17.8. РЕАКЦИИ СОПРЯЖЕННОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ С УЧАСТИЕМ ЕНАМИНОВ

В реакции сопряженного присоединения по Михаэлю в качестве нуклеофильных агентов вместо енолят-ионов можно использовать енамины. Получение енаминов при взаимодействии кетонов со вторичными аминами было описано ранее в предыдущей главе. По своей электронной конфигурации енамины изоэлектронны енолят-ионам:

$$^{\ominus}O{-}C{=}C \longleftrightarrow O{=}C{-}C^{\ominus};$$

$$R_2\ddot{N}{-}C{=}C \longleftrightarrow {}^{\oplus}NR_2{=}C{-}C^{\ominus}.$$

Принимая во внимание эту аналогию, Дж. Сторк (1954 г.) расширил синтетические возможности сопряженного присоединения Михаэля к α, β-непредельным кетонам, заменив енолят-ионы на енамины в качестве нуклеофильных агентов. Реакция Сторка включает три стадии: 1) образование енамина из кетона и вто-

ричного амина, катализируемое кислотой (см. гл. 16); 2) присоединение енамина к α,β-енону; 3) гидролиз продукта присоединения до 1,5-дикетона.

Присоединение енаминов по Сторку выгодно отличается от присоединения енолят-ионов в том отношении, что не требует катализа основанием и происходит в совершенно нейтральных условиях. При выборе оптимального реагента сопряженного присоединения между енолят-ионами кетонов и енаминами предпочтение следует отдать енаминам как более универсальному реагенту, сводящему к минимуму вклад побочных процессов конденсации карбонильных соединений. В качестве примера приведено присоединение енамина циклогексанона к метилвинилкетону (3-бутен-2-ону), приводящее к 1,5-дикетону:

$$\text{циклогексанон} + \text{пирролидин (HN)} \xrightleftharpoons[\text{толуол; 110°C}]{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H;} \text{1-пирролидиноциклогексен} + H_2O;$$

$$\text{енамин} + CH_2{=}CH{-}\underset{\|}{\overset{}{C}}{-}CH_3\ (O) \xrightarrow{\text{толуол}} \left[\text{иминиевый катион с } CH_2CH{=}C(O^{\ominus})CH_3\right] \rightarrow$$

$$\rightarrow \text{2-}(CH_2CH_2{-}\underset{\|\,O}{C}CH_3)\text{-1-пирролидиноциклогексен} \xrightarrow[H_2O]{H_3O^+} \text{2-}(CH_2CH_2{-}\underset{\|\,O}{C}CH_3)\text{циклогексанон} + H_2\overset{\oplus}{N}(CH_2)_4.$$

(71%)
1,5-дикетон

Исходные енамины целесообразно получать при взаимодействии кетона и вторичного амина в присутствии $TiCl_4$ как кислоты Льюиса, в очень мягких условиях:

$$R^1CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R^2 + 2R_2NH \xrightarrow[TiCl_4;\ 0°C]{CH_2Cl_2} R^1CH{=}\underset{R^2}{\underset{|}{C}}{-}NR_2 +$$

$$+ R_2NH_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + TiO_2.$$

Вместо α, β-ненасыщенных кетонов в реакции Сторка могут быть использованы также α, β-ненасыщенные сложные эфиры и нитрилы. Эти реакции открывают путь к синтезу эфиров и нитрилов 5-кетокислот:

$$CH_2{=}CH{-}C({=}O){-}OCH_3 \xrightarrow[60°C]{\text{диоксан}}$$

$$\longrightarrow \xrightarrow[H_2O]{H_3O^+} \quad CH_2CH_2{-}C({=}O)OCH_3 \quad + \; H_2\overset{\oplus}{N}$$

(73%)

Енамины подобно енолят-ионам подвергаются С-алкилированию и С-ацилированию по своему β-углеродному атому:

$$\xrightarrow[60°C]{CH_2{=}CHCH_2Br;\ CHCl_3} \quad CH_2CH{=}CH_2,\ {=}\overset{\oplus}{N}\ Br^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{H_3O^+}$$

$$\longrightarrow \; CH_2CH{=}CH_2,\ {=}O \quad + \; H_2\overset{\oplus}{N}$$

(66%)

$$\xrightarrow[CHCl_3]{CH_3(CH_2)_4C(O)Cl;\ (C_2H_5)_3N} \quad {=}\overset{\oplus}{N},\ C({=}O)(CH_2)_4{-}CH_3\ Cl^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{H_3O^+} \quad O{=}C(CH_2)_4CH_3,\ {=}O \quad + \; H_2\overset{\oplus}{N} \quad + \; \overset{\oplus}{N}H(C_2H_5)_3Cl^{\ominus}$$

1,3-дикетон
(70%)

Енамины в этих реакциях фактически выполняют роль синтетических эквивалентов енолят-ионов. Как уже было сказано ранее, этим термином в современной органической химии объединяют два родственных класса соединений, взаимозаменяемых при реализации одного и того же химического превращения.

Глава 18

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Карбоновые кислоты содержат функциональную карбоксильную группу COOH, связанную с радикалом или атомом водорода. Ниже приведены длины связей и валентные углы в муравьиной и уксусной кислотах:

$$\mathrm{H{-}C({=}O){-}O{-}H} \qquad \mathrm{H_3C{-}C({=}O){-}O{-}H}$$

HCOOH				CH_3COOH			
длина связи, Å		валентный угол, град		длина связи, Å		валентный угол, град	
C=O	1,202	H–C=O	124	C=O	1,25	C–C=O	119
C–O	1,343	O–C=O	125	C–O	1,31	O–C=O	122
O–H	0,972	H–C–O	111	O–H	0,95	C–C–O	119
H–C	1,097	H–O–C	106	C–C	1,52		

Величины валентных углов, близких к 120°, и плоский характер карбоксильной группы указывает на sp^2-характер гибридизации углерода COOH-группы. Не принимающая участия в гибридизации *p*-орбиталь атома углерода и *p*-орбиталь кислорода образуют

Таблица 18.1

Физические свойства карбоновых кислот

Кислота	Формула	Температура плавления, °С	Температура кипения, °С	Плотность, г/мл
Муравьиная	$HCOOH$	+8,5	101	1,22
Уксусная	CH_3COOH	+16,5	118	1,05
Пропионовая	CH_3CH_2COOH	−21	141	0,99
Масляная	$CH_3CH_2CH_2COOH$	−6	163,5	0,96
Изомасляная	$(CH_3)_2CHCOOH$	−46	154,5	0,95
Валериановая	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34	186	0,94
Капроновая	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−4	205	0,93
Энантовая	$CH_3(CH_2)_5COOH$	−7,5	223	0,92
Каприловая	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16	240	0,91
Пеларгоновая	$CH_3(CH_2)_7COOH$	12	254	0,90
Каприновая	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31,5	269	0,88
Пальмитиновая	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	64	390	0,85 при 65°С
Стеариновая	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	71,5	376	0,84 при 80°С
Циклогексан-карбоновая	цикло$C_6H_{11}COOH$	31	232	1,05
Акриловая	$CH_2=CHCOOH$	13	142	1,05
Олеиновая	$CH_3(CH_2)_7CH$ ‖ $COOH(CH_2)_7CH$	16	286	0,89
Пропиоловая	$HC\equiv CCOOH$	18	144	1,13
Фенилуксусная	$C_6H_5CH_2COOH$	77	266	
Бензойная	C_6H_5COOH	122	249	
о-Толуиловая	*о*-$CH_3C_6H_4COOH$	105	258	
м-Толуиловая	*м*-$CH_3C_6H_4COOH$	110	263	
п-Толуиловая	*п*-$CH_3C_6H_4COOH$	182	275	
п-Хлорбензойная	*п*-ClC_6H_4COOH	242	–	
п-Нитробензойная	*п*-$NO_2C_6H_4COOH$	242	–	
Салициловая	*о*-$HO{-}C_6H_4COOH$	259	–	
Антраниловая	*о*-$H_2N{-}C_6H_4COOH$	246	–	
Щавелевая	$(COOH)_2$	189	–	
Малоновая	$CH_2(COOH)_2$	135	–	
Янтарная	$HOOC{-}(CH_2)_2{-}COOH$	185	–	
Глутаровая	$HOOC(CH_2)_3COOH$	97	200/200мм	
Адипиновая	$HOOC(CH_2)_4COOH$	153	265/100мм	
Фталевая	*о*-$HOOC{-}C_6H_4COOH$	213	–	

π-связь подобно тому, как это имеет место во всех карбонильных соединениях. Две связи углерода и кислорода в муравьиной, уксусной и других кислотах по длине различны, что соответствует формально двойной и простой связи. В твердом и жидком состоянии и даже в парах карбоновые кислоты находятся в виде димеров, где они связаны двумя очень прочными водородными связями.

$$2RC(=O)OH \rightleftharpoons R-C(=O\cdots H-O)(-O-H\cdots O=)C-R \quad (2{,}67\ \text{Å})$$

Энергия димеризации в газовой фазе для муравьиной кислоты весьма велика и составляет примерно 14 ккал/моль.

18.1. НОМЕНКЛАТУРА

Для карбоновых кислот существует две различных номенклатуры. Многие карбоновые кислоты имеют тривиальные названия, связанные обычно с какими-либо своими природными источниками. Согласно номенклатуре ИЮПАК, карбоновые кислоты имеют окончание «овая».

Для названия замещенных карбоновых кислот выбирают наиболее длинную цепь, обязательно содержащую карбоксильный атом углерода, который определяет начало нумерации и имеет первый номер:

$$\overset{8}{C}H_3-\overset{7}{C}H_2-\overset{6}{C}H_2-\overset{5}{C}H(CH_3)-\overset{4}{C}H_2-\overset{3}{C}H(OH)-\overset{2}{C}H_2-\overset{1}{C}(=O)OH$$

3-гидрокси-5-метилоктановая кислота

$$\overset{6}{C}H_3-\overset{5}{C}H(CH_3)-\overset{4}{C}H(CH_3)-\overset{3}{C}H(Br)-\overset{2}{C}H_2-\overset{1}{C}OOH$$

3-бром-4,5-диметилгексановая кислота

Для тривиальных названий замещенных карбоновых кислот широко используются обозначения заместителей греческими буквами α, β, γ и т.д.

$$CH_3CH_2CH(Cl)C(=O)OH$$

α-хлормасляная кислота, или 2-хлорбутановая

C_6H_5—$CH_2CH_2CH_2C(=O)OH$ γ-фенилмасляная, или 4-фенилбутановая кислота

Для циклических карбоновых кислот можно применять и другую номенклатуру, в которой кислоты носят название циклоалканкарбоновых кислот, например:

циклогесанкарбоновая кислота

1-метилциклопентанкарбоновая кислота

1-бром-2-хлорциклопентанкарбоновая кислота

Таблица 18.2

Номенклатура карбоновых кислот

Соединение	Тривиальное название	Название ИЮПАК
$HCOOH$	муравьиная	метановая
CH_3COOH	уксусная	этановая
CH_3CH_2COOH	пропионовая	пропановая
$CH_3CH_2CH_2COOH$	масляная	бутановая
$CH_3(CH_2)_3COOH$	валериановая	пентановая
$CH_3(CH_2)_4COOH$	капроновая	гексановая
$CH_3(CH_2)_5COOH$	энантовая	гептановая
$CH_3(CH_2)_6COOH$	каприловая	октановая
$CH_3(CH_2)_7COOH$	пеларгоновая	нонановая
$CH_3(CH_2)_8COOH$	каприновая	декановая
$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	лауриновая	додекановая
$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	миристиновая	тетрадекановая
$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	пальмитиновая	гексадекановая
$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	стеариновая	октадекановая

Диссоциация карбоновых кислот

Карбоновые кислоты относятся к слабым кислотам с pK_a около 5. Для уксусной кислоты $pK_a = 4,74$, что соответствует степени диссоциации порядка 1% в 0,1 М водном растворе. Хотя

карбоновые кислоты гораздо слабее, чем HCl, HBr, H_2SO_4 и др., они значительно превосходят по способности к диссоциации спирты, а уксусная кислота по константе диссоциации в 10^{11} превосходит этанол.

При диссоциации спирта образуется алкоксид-ион, в котором отрицательный заряд локализован на атоме кислорода. В карбоксилат-ионе, образующемся при диссоциации карбоновой кислоты, отрицательный заряд делокализован в равной мере между обоими атомами кислорода:

$$R-C(=O)OH \rightleftharpoons R-C(\overset{\cdot\cdot}{=}O)_2^{\ominus} + H^{\oplus}.$$

Описание строения карбоксилат-иона в рамках метода МО дает простое объяснение эквивалентности двух С–О связей: *p*-орбиталь углерода в карбоксилат-ионе перекрывается в равной мере с *p*-орбиталью каждого атома кислорода таким образом, что четыре *p*-электрона делокализованы на трехцентровой π-электронной системе. Равноценность двух атомов кислорода в карбоксилат-ионе может быть также выражена с помощью изогнутых стрелок: $R-C(\ddot{O}^{\ominus})=O$ или с помощью двух эквивалентных граничных формул:

$$R-C(=O)O^{\ominus} \longleftrightarrow R-C(O^{\ominus})=O.$$

Данные физических измерений также указывают на делокализацию заряда в карбоксилат-ионе. В формиат-ионе обе С–О-связи равны по длине, и длина этой связи 1,27 Å оказывается промежуточной между С=О связью (1,20 Å) и С–О (1,34 Å) в самой муравьиной кислоте.

В таблице 18.3 приведены значения pK_a для ряда карбоновых кислот в воде при 25°С.

Из данных, представленных в табл. 18.3, следует, что замещенные карбоновые кислоты очень сильно различаются по своей силе. Трифторуксусная кислота по константе диссоциации превосходит уксусную кислоту в 50 000 раз. Поскольку диссоциация карбоновых кислот обратима, любой фактор, стабилизирующий карбоксилат-ион относительно недиссоциированной формы, должен приводить к увеличению кислотности, т.е. к уменьшению pK_a.

Таблица 18.3

Величины рK_a некоторых карбоновых кислот в воде при 25°С

Кислота	рK_a	Кислота	рK_a
CF_3COOH	0,23	*п*-FC_6H_4COOH	4,15
CCl_3COOH	0,64	*п*-ClC_6H_4COOH	4,00
$CHCl_2COOH$	1,26	*п*-BrC_6H_4COOH	3,96
CH_2NO_2COOH	1,48	▷–COOH	4,83
$CF_3SO_2CH_2COOH$	1,88	⬠–COOH	4,99
$CH_3SO_2CH_2COOH$	2,36	⬡–COOH	4,91
$NCCH_2COOH$	2,47	$HCOOH$	3,75
CH_2FCOOH	2,59	CH_3COOH	4,74
$CH_2ClCOOH$	2,86	CH_3CH_2COOH	4,87
$CH_2BrCOOH$	2,90	$CH_3CH_2CH_2COOH$	4,81
CH_2ICOOH	3,18	$CH_3CH(CH_3)COOH$	4,84
$CH_2OHCOOH$	3,83	$(CH_3)_3CCOOH$	5,03
$C_6H_5CH_2CH_2COOH$	4,66	$CH_3(CH_2)_6COOH$	4,89
$CH_3C{\equiv}C{-}COOH$	1,84	C_6H_5COOH	4,20
$HC{\equiv}C{-}COOH$	2,62	*п*-$CH_3C_6H_4COOH$	4,37
$CH_2{=}CHCOOH$	4,65	*о*-$CH_3C_6H_4COOH$	3,91
$CH_3CH{=}CH{-}COOH$ (*транс*)	4,68	*м*-$CH_3C_6H_4COOH$	4,25
$C_6H_5CH{=}CH{-}COOH$ (*транс*)	4,44	*п*-IC_6H_4COOH	3,9
о-$CH_3OC_6H_4COOH$	4,08	*о*-$O_2NC_6H_4COOH$	2,17
м-$CH_3OC_6H_4COOH$	4,10	*м*-$O_2NC_6H_4COOH$	3,46
п-$CH_3OC_6H_4COOH$	4,50	*п*-$O_2NC_6H_4COOH$	3,43
м-$(CH_3)_3CC_6H_4COOH$	4,20	C_6F_5COOH	1,75
п-$(CH_3)_3CC_6H_4COOH$	4,38	2,4,6,-$(NO_2)_3C_6H_2COOH$	0,65

Дестабилизация карбоксилат-иона должна приводить к уменьшению кислотности и, следовательно, к росту величины рK_a. Электроноакцепторные заместители увеличивают кислотные свойства, а электронодонорные алкильные группы понижают кислотные свойства. Все моно-, ди-, и тригалогензамещенные производные уксусной кислоты превосходят ее по константе диссоциации, в то время как пропионовая, масляная, валериановая и триметилуксусная кислоты являются более слабыми, чем уксусная кислота. Интерпретация данных по изменению кислотности карбоновых кислот основывается на индуктивном эффекте заместителей

(гл. 2, ч. 1). Заместители, обладающие -*I*-эффектом, стабилизируют карбоксилат-ион, что непосредственно отражается на значении pK_a соответствующих кислот. Индуктивный эффект заместителя зависит от расстояния между заместителем и реакционным центром. Влияние атома галогена уменьшается по мере того как он удаляется от карбоксильной группы. Это наглядно можно продемонстрировать на примере хлорбутановых (хлормасляных) кислот. 2-Хлорбутановая (α-хлормасляная) кислота имеет pK_a 2,86, тогда как для 3-хлорбутановой (β-хлормасляной) pK_a возрастает до 4,05; а pK_a 4-хлорбутановой (γ-хлормасляной) кислоты равно 4,52, что очень близко к pK_a самой масляной кислоты (4,81). По той же причине все неразветвленные карбоновые кислоты, содержащие более пяти атомов углерода, имеют очень близкие константы диссоциации.

18.2. ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В этом разделе, как нередко делалось ранее, будет приведена только краткая сводка основных методов получения карбоновых кислот.

1. Окисление первичных спиртов (гл. 11).

Первичные спирты окисляются до карбоновых кислот реагентом Джонса или перманганатом калия в кислой или нейтральной среде:

$$\begin{matrix} CH_3CH_2 \\ CH_3(CH_2)_3 \end{matrix}\!\!>\!CHCH_2OH \xrightarrow[\text{вода}]{KMnO_4} \underset{(74\%)}{CH_3(CH_2)_3\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}COOH}\,.$$

$$CH_3(CH_2)_8CH_2OH \xrightarrow[\text{ацетон}]{CrO_3{-}H_2O{-}H_2SO_4} CH_3(CH_2)_8COOH\ (93\%)\,.$$

2. Окисление альдегидов (гл. 16).

Для окисления альдегидов используются эти же реагенты, а также оксид серебра. Аллиловые спирты избирательно окисляются до α, β-ненасыщенных кислот смесью оксида серебра и цианида калия без изменения конфигурации двойной связи:

$$CH_3(CH_2)_5CHO \xrightarrow[H_2O;\ 20^\circ C]{KMnO_4;\ H_2SO_4} CH_3(CH_2)_5COOH\ (78\%)\,.$$

$$\text{C}_6\text{H}_9\text{–CHO} \xrightarrow[H_2O]{Ag_2O;\ KCN} \text{C}_6\text{H}_9\text{–COOH}\ (78\%).$$

$$\underset{R}{\overset{H}{>}}C{=}C\underset{H}{\overset{CH_2OH}{<}} \xrightarrow[H_2O]{Ag_2O;\ KCN} \underset{R}{\overset{H}{>}}C{=}C\underset{H}{\overset{COOH}{<}}.$$

3. Диспропорционирование альдегидов по Канниццаро (гл. 16).

Эта реакция, в принципе, применима для получения ароматических кислот.

$$2\ \text{HOC}_6\text{H}_4\text{–CHO} \xrightarrow[\text{спирт-вода; }100^\circ C]{KOH} \underset{(94\%)}{\text{HOC}_6\text{H}_4\text{–COOH}} + \underset{(94\%)}{\text{HOC}_6\text{H}_4\text{–CH}_2\text{OH}}.$$

4. Окисление кетонов до сложных эфиров (реакция Байера–Виллигера: гл. 16).

Эта реакция находит очень ограниченную область применения для окисления симметричных кетонов или метилкетонов под действием перкислот.

$$CH_3CH_2COCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{CF_3CO_3H} CH_3CH_2O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \underset{(78\%)}{CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}ONa}.$$

5. Галоформная реакция для метилкетонов (гл. 17).

$$RCOCH_3 \xrightarrow[\text{спирт-вода}]{Br_2 + NaOH} RCOONa + CHBr_3.$$

$$C_{10}H_7\text{–COCH}_3 \xrightarrow[\text{ТГФ-вода; }70^\circ C]{NaOH;\ Cl_2} \underset{(87\%)}{C_{10}H_7\text{–COOH}} + CHCl_3.$$

6. Окислительное расщепление алкенов (гл. 5).

Алкены, имеющие при двойной связи один атом углерода, при окислительной деструкции дают карбоновые кислоты. Рань-

ше для этой цели использовали перманганат калия или бихромат калия в кислой среде, однако выходы карбоновых кислот при этом были невысокие. Современный метод окислительной деструкции алкенов основан на использовании смеси перманганата калия и периодата натрия в водном ацетоне в нейтральной среде:

$$R^1CH{=}CHR^2 \xrightarrow[\text{ацетон-вода}]{KMnO_4;\ NaIO_4} R^1COOH + R^2COOH\ .$$

Каждый из этих реагентов выполняет свою функцию: перманганат окисляет алкен до вицинального диола, а периодат окисляет диол до карбоновых кислот. Для реакции требуются лишь каталитические количества перманганата, так как избыток периодата вновь окисляет Mn^{+4} до Mn^{+7}. Метод отличается очень высокой селективностью.

$$CH_3(CH_2)_7\underset{\substack{|\\H}}{C}{=}\underset{\substack{|\\H}}{C}(CH_2)_7COOH \xrightarrow[\text{трет.-бутиловый спирт-вода; 10°C}]{KMnO_4;\ NaIO_4}$$

$$\longrightarrow \underset{(100\%)}{CH_3(CH_2)_7COOH} + \underset{(100\%)}{HOOC(CH_2)_7COOH}\ .$$

Другой разновидностью окислительной деструкции алкенов является окисление перманганатом калия в условиях межфазного катализа солями тетраалкиламмония:

$$R^1CH{=}CHR^2 \xrightarrow[\substack{\text{вода-бензол; 20°C}\\ N(C_4H_9)_4^{\oplus}\ Br^{\ominus}}]{KMnO_4} R^1COOH + R^2COOH\ .$$

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2 \xrightarrow[\substack{\text{вода-бензол; 20°C}\\ N(C_4H_9)_4^{\oplus}\ Br^{\ominus}}]{KMnO_4} CH_3(CH_2)_7COOH\ (91\%)\ .$$

7. Окисление алкилбензолов и других алкиларенов (гл. 12, ч. 2).

Это наиболее распространенный метод синтеза ароматических карбоновых кислот. Первичные и вторичные алкильные группы, присоединенные к бензольному кольцу, окисляются до карбоксильной группы. В качестве окислителя применяются водный щелочной или нейтральный растворы перманганата калия, бихромата натрия в кислой среде или водная азотная кислота. Выходы карбоновых кислот колеблются в весьма широких пределах.

$$O_2N-C_6H_4-CH_3 \xrightarrow[\text{вода; 100°C}]{KMnO_4} O_2N-C_6H_4-COOH \quad (88\%).$$

$$C_{10}H_6(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{вода; 250°C}]{Na_2Cr_2O_7} C_{10}H_6(COOH)_2 \quad (87\%).$$

Перманганат калия можно перевести в раствор даже в неполярной среде с помощью комплексообразования катиона калия с 18-краун-6-полиэфиром.Таким образом в бензоле можно получить стабильный раствор перманганата калия с концентрацией 0,06 М, который называется «пурпурным бензолом». Этот раствор гладко окисляет алкилбензолы до карбоновых кислот:

$$C_6H_5-CH_3 \xrightarrow[\text{бензол; 18-краун-6; 20°C}]{KMnO_4} C_6H_5-COOH \quad (78\%).$$

8. Карбонилирование алкенов.

Этот процесс используют для промышленного получения карбоновых кислот. Алкены в присутствии тетракарбонила никеля присоединяют окись углерода и воду в жестких условиях (Реппе).

$$RCH{=}CH_2 + CO + H_2O \xrightarrow[\text{200–500°C; 15 атм}]{Ni(CO)_4} RCH(CH_3)-COOH .$$

Вместо тетракарбонила никеля в качестве катализатора карбонилирования можно использовать комплекс хлористого палладия с трифенилфосфином. Изучение механизма этих реакций является предметом обстоятельных исследований в последние годы и содержит еще много неясных моментов.

9. Карбоксилирование реактивов Гриньяра (гл. 22, ч. 4).

$$RMgX \xrightarrow[\text{эфир}]{CO_2} RCOOMgX \xrightarrow[H^+]{H_2O} RCOOH .$$

Получение карбоновых кислот с помощью магнийорганических соединений имеет те же ограничения, которые характерны для получения самих магнийорганических соединений.

$$CH_3(CH_2)_2CH_2Br \xrightarrow[\text{эфир}]{Mg} CH_3CH_2CH_2CH_2MgBr \xrightarrow[\text{2) } H_2O;\ H^{\oplus}]{\text{1) } CO_2}$$

$$\longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2COOH \quad (73\%)\,.$$

$$\text{2,4,6-}(CH_3)_3C_6H_2Br \xrightarrow[\text{эфир}]{Mg} \text{2,4,6-}(CH_3)_3C_6H_2MgBr \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[2)\ H_2O;\ H^{\oplus}]{1)\ CO_2} \text{2,4,6-}(CH_3)_3C_6H_2COOH \quad (87\%)\,.$$

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow[\text{эфир}]{Mg} (CH_3)_3CMgCl \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus};\ H_2O]{1)\ CO_2} (CH_3)_3CCOOH \ (80\%)\,.$$

$$CH_3C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{ТГФ}]{C_4H_9Li} CH_3C{\equiv}CLi \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus};\ H_2O]{1)\ CO_2} CH_3C{\equiv}C{-}COOH \ (98\%)\,.$$

Вместо магнийорганических соединений можно использовать литийорганические соединения.

10. Кислотный или щелочной гидролиз нитрилов.

Нитрилы подвергаются гидролизу в кислотной и щелочной среде с образованием карбоновых кислот. Гидролиз нитрилов требует применения очень жестких условий и проводится при нагревании до 100—200°С в течение нескольких часов или даже нескольких суток:

$$C_6H_5CH_2{-}C(CH_3)_2{-}CH_2CN + KOH \xrightarrow[200^{\circ}C;\ 6\ \text{ч}]{\text{этиленгликоль}} C_6H_5CH_2{-}C(CH_3)_2{-}CH_2COOK \ (91{-}93\%)\,.$$

$$o\text{-}H_3C{-}C_6H_4{-}CN \xrightarrow[150^{\circ}C;\ 5\ \text{ч}]{75\text{-}\%\text{-я}\ H_2SO_4} o\text{-}H_3C{-}C_6H_4{-}COOH \quad (80\%)\,.$$

$$CH_3(CH_2)_{15}CN \xrightarrow[CH_3CH_2OH{-}H_2O;\ 100^{\circ}C]{KOH} CH_3(CH_2)_{15}COOK \ (79\%)\,.$$

Нитрилы обычно получают из алкилгалогенидов и цианидов натрия или калия. Для этой цели пригодны только первичные и вторичные алкилгалогениды. Третичные алкилгалогениды не образуют нитрилов при взаимодействии с цианид-ионом, а подвергаются элиминированию *E*2 с образованием алкенов:

$$RCH_2Cl \xrightarrow[\text{ДМСО; 100–150°C}]{NaCN} RCH_2CN\ ;$$

$$RCH_2Br + KCN \xrightarrow[CH_3CN]{\text{18-краун-6}} RCH_2CN\ .$$

Таким образом, из алкилгалогенидов можно в результате двухстадийного превращения получать карбоновые кислоты, содержащие на один атом углерода больше, чем исходные галогениды. Этот метод служит ценным дополнением к синтезу карбоновых кислот с помощью магнийорганических соединений.

11. Получение гомологов карбоновых кислот из карбоновых кислот.

Эта реакция представляет собой общий метод трехстадийного превращения карбоновой кислоты в следующий гомолог. С этой целью карбоновую кислоту переводят в ацилгалогенид, из которого при конденсации с диазометаном образуется диазокетон. Диазокетон в присутствии оксида серебра подвергается перегруппировке в кетен, который присоединяет воду с образованием новой карбоновой кислоты:

$$RCOOH \xrightarrow{SOCl_2} RC(=O)Cl \xrightarrow{CH_2N_2} RC(=O){-}CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \xrightarrow{Ag_2O}$$

$$\longrightarrow RCH{=}C{=}O \xrightarrow{H_2O} RCH_2COOH\ ;$$

$$\underset{\text{себациновая кислота}}{HOOC(CH_2)_8COOH} \xrightarrow[\text{бензол–ДМФА}]{SOCl_2} ClC(=O)(CH_2)_8C(=O){-}Cl \xrightarrow[\text{эфир; 0–10°C}]{CH_2N_2}$$

$$\longrightarrow \underset{(77\%)}{N_2CHCO(CH_2)_8COCHN_2} \xrightarrow[\text{вода–диоксан; 75°C}]{Ag_2O} \underset{(72\%)}{HOOC(CH_2)_{10}COOH}\ .$$

12. Синтезы с малоновым эфиром.

Это один из лучших методов синтеза карбоновых кислот строго определенной структуры. Щелочные еноляты малонового эфира подвергаются региоспецифичному С-алкилированию под действием первичных и вторичных алкилгалогенидов и алкилсульфонатов. Последующий гидролиз концентрированной соляной кислотой сопровождается декарбоксилированием и приводит к карбоновой кислоте:

$$CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ CH_3(CH_2)_6Br;\ 80°C]{1)\ CH_3CH_2ONa;\ C_2H_5OH}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_6CH(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[115°C]{конц.\ HCl} CH_3(CH_2)_7COOH\ (75\%);$$

$$CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ Br(CH_2)_3Br]{1)\ CH_3CH_2ONa;\ C_2H_5OH} \text{1,1-циклобутан}(COOCH_2CH_3)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[2)\ H_3O^+;\ t\ °C]{1)\ KOH;\ H_2O} \text{циклобутан-}COOH\quad (42–44\%)\ ;$$

$$CH_2(COOCH_2CH_3)_2 + BrCH_2CH_2Br \xrightarrow[C_6H_5CH_2N^{\oplus}(CH_2CH_3)_3Cl^{\ominus}]{50\%\text{-й}\ NaOH–H_2O–CH_2Cl_2}$$

$$\longrightarrow \underset{(75\%)}{\text{1,1-циклопропан}(COOH)_2} \xrightarrow{t°C} \underset{(70\%)}{\text{циклопропан}–COOH} + CO_2\ .$$

13. Гидролиз ацилгалогенидов, ангидридов, сложных эфиров, амидов и других производных карбоновых кислот.

Все производные карбоновых кислот при гидролизе в кислой или щелочной среде образуют карбоновые кислоты.

Существуют особые методы получения двух первых членов гомологического ряда карбоновых кислот. Муравьиную кислоту получают в промышленности при нагревании порошкообразного гидроксида натрия с оксидом углерода II под давлением с последующей нейтрализацией формиата натрия разбавленной серной кислотой:

$$NaOH + CO \xrightarrow{200°C;\ 10\ атм} HCOONa \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} HCOOH.$$

Уксусную кислоту в промышленности получают несколькими различными способами. Самый старый из них заключается в окислении уксусного альдегида кислородом воздуха в присутствии различных гетерогенных катализаторов, из которых наиболее эффективен ацетат кобальта (III):

$$CH_3CH{=}O + O_2 \xrightarrow[80°C;\ 5\ атм]{(CH_3COO)_3Co} \underset{(90\%)}{CH_3COOH}.$$

Более эффективный способ заключается в каталитической окислительной деструкции бутана с образованием двух молекул уксусной кислоты:

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 + O_2 \xrightarrow[180°C;\ 50\ атм]{Co(OAc)_2} \underset{(50\%)}{2CH_3COOH}.$$

Недавно был разработан оригинальный метод получения уксусной кислоты прямым карбонилированием метанола в присутствии сложного катализатора на основе комплексов родия (гл. 28, ч. 4).

$$CH_3OH + CO \xrightarrow{"Rh^{III}";\ I^{\ominus};\ 30\ атм;\ 180°C} \underset{(99\%)}{CH_3COOH}.$$

18.3. РЕАКЦИИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Реакции карбоновых кислот можно подразделить на несколько больших групп:

1) восстановление карбоновых кислот;
2) реакции декарбоксилирования;
3) реакции замещения при α-углеродном атоме карбоновых кислот;
4) реакции нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода.

Рассмотрим последовательно каждую из этих групп реакций.

18.3.1. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Карбоновые кислоты восстанавливаются до первичных спиртов с помощью литийалюминийгидрида. Восстановление идет в более жестких условиях, чем это требуется для восстановления

альдегидов и кетонов. Восстановление обычно проводят при кипячении в растворе тетрагидрофурана:

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH \xrightarrow[\text{ТГФ; 65°C}]{LiAlH_4} CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CH_2OH \ (87\%).$$

$$(CH_3)_3CCOOH \xrightarrow[\text{эфир или ТГФ; 40°C}]{LiAlH_4} (CH_3)_3CCH_2OH \ (92\%).$$

$$COOH(CH_2)_8COOH \xrightarrow[\text{ТГФ; 65°C}]{LiAlH_4} HOCH_2(CH_2)_8CH_2OH \ (97\%).$$

Диборан B_2H_6 также восстанавливает карбоновые кислоты до первичных спиртов. Восстановление карбоксильной группы до CH_2OH под действием диборана в ТГФ осуществляется в очень мягких условиях и не затрагивает некоторые функциональные группы (NO_2; CN; $-C(=O)OR$), поэтому в некоторых случаях этот метод оказывается предпочтительнее:

$$O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2COOH \xrightarrow[\text{2) } H_2O;\ H_3O^{\oplus}]{\text{1) } B_2H_6;\ \text{ТГФ; 20°C}} O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2CH_2OH \ ; \quad (95\%)$$

$$CH_3(CH_2)_4COOH \xrightarrow[\text{2) } H_2O;\ H_3O^{\oplus}]{\text{1) } B_2H_6;\ \text{ТГФ; 20°C}} CH_3(CH_2)_4CH_2OH \ (100\%).$$

18.3.2. ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ

Этим термином объединяется целая группа разнообразных реакций, в которых происходит отщепление CO_2 и образующиеся соединения содержат на один атом углерода меньше, чем исходная кислота.

Самой важной из реакций декарбоксилирования в органическом синтезе является реакция Бородина—Хунсдиккера, в которой серебряная соль карбоновой кислоты при нагревании с раствором брома в CCl_4 превращается в алкилгалогенид:

$$RCOOAg + Br_2 \xrightarrow[\text{80°C}]{CCl_4} RBr + CO_2 + AgBr;$$

$$CH_3(CH_2)_{10}COOAg + Br_2 \xrightarrow[\text{80°C}]{CCl_4} CH_3(CH_2)_{10}Br \ (67\%).$$

$$CH_3OOC(CH_2)_4COOAg + Br_2 \xrightarrow[80°C]{CCl_4} CH_3OOC(CH_2)_3CH_2Br\ (68\%).$$

Для успешного проведения этой реакции требуется применять тщательно высушенные серебряные соли карбоновых кислот, и выход алкилгалогенида колеблется в широких пределах в зависимости от степени очистки и обезвоживания соли. Этого недостатка лишена модификация, где вместо серебряных используют ртутные соли. Ртутную соль карбоновой кислоты не выделяют индивидуально, а в индифферентном растворителе нагревают смесь карбоновой кислоты, желтой окиси ртути и галогена. Этот метод, как правило, приводит к более высокому и воспроизводимому выходу:

$$CH_3(CH_2)_{15}CH_2COOH \xrightarrow[CCl_4;\ 80°C]{HgO;\ Br_2} \underset{(93\%)}{CH_3(CH_2)_{15}CH_2Br} + HgBr_2 + H_2O + CO_2\ ;$$

$$\triangleright\text{—}COOH + HgO + Br_2 \xrightarrow[80°C]{CCl_4} \underset{(46\%)}{\triangleright\text{—}Br} + HgBr_2 + H_2O + CO_2\ .$$

Для реакции Бородина–Хунсдиккера установлен цепной радикальный механизм. Образующийся в первой стадии ацилгипобромит подвергается гомолитическому расщеплению с образованием карбоксильного радикала и атома брома. Карбоксильный радикал теряет CO_2 и превращается в алкильный радикал, который затем регенерирует цепь, отщепляя атом брома от ацилгипобромита.

Инициирование цепи:

$$RCOOAg + Br_2 \longrightarrow RC(=O)OBr + AgBr\ ;$$

$$RCOOBr \longrightarrow RC(=O)O^{\bullet} + Br^{\bullet}.$$

Развитие цепи:

$$RC(=O)O^{\bullet} \longrightarrow R^{\bullet} + CO_2\ ;$$

$$R^{\bullet} + RC(=O)OBr \longrightarrow RBr + RC(=O)O^{\bullet}.$$

Оригинальный метод окислительного декарбоксилирования карбоновых кислот был предложен Дж. Кочи в 1965 г. Карбоновые кислоты окисляются тетраацетатом свинца. При этом происходит декарбоксилирование и в качестве продуктов реакции в зависимости от условий получаются алканы, алкены или эфиры уксусной кислоты. Механизм реакции детально не установлен. Предполагается следующая последовательность превращений:

$$Pb(OAc)_4 + RCOOH \longrightarrow RCOOPb(OAc)_3 + CH_3COOH;$$

$$RCOOPb(OAc)_3 \longrightarrow R\cdot + \cdot Pb(OAc)_3 + CO_2;$$

$$R\cdot + \cdot Pb(OAc)_3 \longrightarrow R^{\oplus} + Pb(OAc)_2 + CH_3COO^{\ominus}.$$

Алкен и сложный эфир, по-видимому, образуются из карбокатиона соответственно за счет отщепления протона или захвата ацетат-иона. Введение в реакционную смесь галогенид-иона практически нацело подавляет оба процесса и приводит к образованию алкилгалогенидов.

$$\text{C}_4\text{H}_7\text{COOH} \xrightarrow[C_6H_6;\ 80^{\circ}C]{Pb(OAc)_4;\ LiCl} \text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}\ (100\%) + CO_2 + Pb(OAc)_2 +$$

$$+ CH_3COOLi + CH_3COOH.$$

$$\text{ангидрид} \xrightarrow{Pb(OAc)_4;\ C_5H_5N} C_6H_6 + 2CO_2.$$

бицикло[2,2,0]гексадиен-2,5
(бензол Дьюара)

Оба метода декарбоксилирования хорошо дополняют друг друга. Декарбоксилирование Ag- или Hg-солей дает наилучшие результаты для карбоновых кислот с первичным радикалом, тогда как при окислении тетраацетатом свинца в присутствии хлорида лития наиболее высокие выходы алкилгалогенидов наблюдаются для карбоновых кислот со вторичным радикалом.

Другой, имеющей важное препаративное значение, реакцией декарбоксилирования карбоновых кислот является электролитическая конденсация солей карбоновых кислот, открытая в 1849 г.

Г. Кольбе. Он проводил электролиз водного раствора ацетата калия в надежде получить свободный радикал $\cdot CH_3$, однако вместо него на аноде был получен этан. Аналогично при электролизе водного раствора натриевой соли валериановой кислоты вместо бутильного радикала был получен *н*-октан. Электрохимическое окисление карбоксилат-ионов оказалось исторически первым общим методом синтеза предельных углеводородов. При электролизе натриевых или калиевых солей предельных алифатических кислот в метаноле или водном метаноле в электролизере с платиновыми электродами при 0–20°С и с достаточно высокой плотностью тока образуются алканы с выходом 50–90%:

$$2RCOO^{\ominus} \xrightarrow[CH_3OH]{-2\bar{e}} RR + 2CO_2;$$

$$\underset{\text{калиевая соль лауриновой кислоты}}{2н.C_{11}H_{23}COO^{\ominus}} \xrightarrow[CH_3OH-H_2O]{-2\bar{e}} \underset{(90\%)}{н.C_{22}H_{46}} + 2CO_2.$$

Однако при наличии алкильной группы в α-положении выходы резко снижаются и редко превышают 10%.

Эта реакция оказалась особенно полезной для синтеза диэфиров дикарбоновых кислот $ROOC(CH_2)_nCOOR$ (*n* — от 2 до 34) при электролизе щелочных солей полуэфиров дикарбоновых кислот:

$$CH_3OOC(CH_2)_nCOO^{\ominus} \xrightarrow[CH_3OH]{-2\bar{e}} \underset{(40-95\%)}{CH_3OOC(CH_2)_{2n}COOCH_3} + 2CO_2;$$

$$\underset{\text{монометиловый эфир адипиновой кислоты}}{CH_3OOC(CH_2)_4COO^{\ominus}} \xrightarrow[CH_3OH;\ 20°C]{-2\bar{e}} \underset{\text{диметиловый эфир себациновой кислоты}}{CH_3OOC(CH_2)_8COOCH_3}\ (75\%).$$

В современном органическом электросинтезе широко применяется перекрестная электролитическая конденсация, заключающаяся в электролизе смеси солей карбоновой кислоты и моноэфира дикарбоновой кислоты:

$$RCOO^{\ominus} + CH_3OOC(CH_2)_nCOO^{\ominus} \xrightarrow[CH_3OH]{\text{электролиз}}$$

$$\longrightarrow RR + R(CH_2)_nCOOCH_3 + CH_3OOC(CH_2)_{2n}COOCH_3.$$

Электролиз раствора этих двух солей приводит к образованию смеси трех сильно отличающихся друг от друга продуктов реак-

ции, которые могут быть легко разделены перегонкой на отдельные компоненты. Метод позволяет удлинять углеродный скелет карбоновой кислоты на любое число атомом углерода практически за одну операцию:

$$CH_3OOCCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2COO^{\ominus} + \textit{н}\text{-}C_7H_{15}COO^{\ominus} \xrightarrow[CH_3OH]{\text{электролиз}}$$

$$\longrightarrow \underset{(49\%)}{\textit{н}\text{-}C_{14}H_{30}} + CH_3(CH_2)_7\underset{\displaystyle CH_3\ (48\%)}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2COOCH_3 +$$

$$+ CH_3OOCCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2COOCH_3\ (3\%)\,.$$

Электролитическая конденсация ограничена солями карбоновых кислот с неразветвленным радикалом и солями полуэфиров дикарбоновых кислот. Соли α,β- и β,γ-ненасыщенных кислот не подвергаются электрохимической конденсации.

Для реакции Кольбе был предложен радикальный механизм, включающий три последовательные стадии: 1) окисление карбоксилат-ионов на аноде до карбоксилат-радикалов $RC\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup O}{\diagdown O\cdot}$; 2) декарбоксилирование этих радикалов до алкильных радикалов и двуокиси углерода; 3) рекомбинация алкильных радикалов.

$$RC\genfrac{}{}{0pt}{}{=O}{\diagdown O^{\ominus}} \xrightarrow{-e} RC\genfrac{}{}{0pt}{}{=O}{\diagdown O\cdot}\ ;$$

$$RC\genfrac{}{}{0pt}{}{=O}{\diagdown O\cdot} \longrightarrow R\cdot + CO_2;$$

$$R\cdot + R\cdot \longrightarrow RR\,.$$

При большой плотности тока высокая концентрация алкильных радикалов у анода способствует их димеризации, при низкой плотности тока алкильные радикалы или диспропорционируют с образованием алкена или алкана или отщепляют атом водорода от растворителя.

Соли карбоновых кислот подвергаются декарбоксилированию также при пиролизе. Некогда пиролиз кальциевых или бариевых солей карбоновых кислот был основным методом получения кетонов. В XIX в. «сухая перегонка» ацетата кальция была основным методом получения ацетона:

$$\begin{matrix} R{-}C{\overset{O}{\leqslant}} \\ \quad O \\ \quad\quad Ca \\ \quad O \\ R{-}C{\underset{O}{\leqslant}} \end{matrix} \xrightarrow{400^\circ C} RC{\overset{O}{\underset{R}{\leqslant}}} + CaCO_3.$$

В дальнейшем метод был усовершенствован таким образом, что в нем отсутствует стадия получения солей. Пары карбоновой кислоты пропускают над катализатором — окислами марганца, тория или циркония при 380–400°С. Наиболее эффективным и дорогим катализатором является двуокись тория.

$$2\,RC{\overset{O}{\underset{OH}{\leqslant}}} \xrightarrow[400^\circ C]{ThO_2 \text{ или } MnO} RCOR + CO_2 + H_2O.$$

В простейших случаях кислоты с числом атомов углерода от двух до десяти превращаются в симметричные кетоны с выходом порядка 80% при кипячении с порошкообразным железом при 250–300°С. Этот способ находит применение в промышленности. Наиболее успешно пиролитический метод и в настоящее время применяется для синтеза пяти- и шестичленных циклических кетонов из двухосновных кислот. Например, из смеси адипиновой кислоты и гидроксида бария (5%) при 285–295°С получают циклопентанон с выходом 75–85%. Циклооктанон образуется из азелаиновой кислоты при нагревании с ThO_2 с выходом не более 20%. Этот метод малопригоден для получения циклоалканонов с большим числом атомов углерода.

18.3.3. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Радикальное галогенирование карбоновых кислот под действием хлора при облучении УФ-светом или при нагревании до 300–400°С протекает неселективно. Так, например, масляная кислота в условиях радикального хлорирования атомарным хлором образует смесь всех трех возможных изомерных продуктов, среди которых доля α-хлормасляной кислоты не превышает 5%.

$$Cl_2 + CH_3CH_2CH_2COOH \xrightarrow[\text{или } 300^\circ C]{h\nu} \underset{(31\%)}{ClCH_2CH_2CH_2COOH} +$$

$$+ \underset{(64\%)}{CH_3CHClCH_2COOH} + \underset{(5\%)}{CH_3CH_2CHClCOOH} + HCl\,.$$

Эту смесь очень сложно разделить на компоненты. Для других гомологов число изомерных продуктов еще более возрастает, поэтому радикальное галогенирование карбоновых кислот не имеет практического значения.

Региоселективное α-галогенирование карбоновых кислот достигается в методе Гелль–Фольгард–Зелинского, предложенного в конце XIX века. Для введения хлора и брома в α-положение к карбоксильной группе карбоновую кислоту обрабатывают хлором или бромом в присутствии каталитических количеств красного фосфора:

$$RCH_2COOH + Br_2 \xrightarrow{\text{фосфор красный}} RCH(Br)COOH + HBr\ .$$

В реакции Гелль–Фольгард–Зелинского, в реакции замещения принимает участие не сама карбоновая кислота, а ее галогенангидрид, образующийся из карбоновой кислоты и трехбромистого или треххлористого фосфора. В отличие от самой карбоновой кислоты галогенангидрид способен к енолизации катализируемой кислотой. Образование енола из галогенангидрида является движущей силой всего процесса. Этот механизм объясняет и региоселективное α-галогенирование кислот:

$$2P + 3Br_2 \longrightarrow 2PBr_3;$$

$$RCH_2COOH + PBr_2 \longrightarrow RCH_2C(=O)Br + H_3PO_3;$$

$$RCH_2C(=O)Br + H^{\oplus} \rightleftharpoons RCH_2C(=\overset{\oplus}{O}H)Br \rightleftharpoons RCH{=}C(OH)Br + H^{\oplus};$$

$$Br{-}Br + RCH{=}C(\ddot{O}{-}H)Br \longrightarrow RCH(Br){-}C(=O)Br + HBr;$$

$$RCH(Br)C(=O)Br + RCH_2COOH \rightleftharpoons RCH(Br){-}C(=O)OH + RCH_2C(=O)Br\ .$$

Естественно, что вместо фосфора можно применять каталитические количества PCl_3 или PBr_3:

$$\text{C}_6\text{H}_{10}(\text{H})\text{COOH} + Cl_2 \xrightarrow[70^\circ C]{PCl_3} \text{C}_6\text{H}_{10}(\text{Cl})\text{COOH} + HCl;$$
(94%)

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2COOH \xrightarrow[70^\circ C]{PBr_3;\ Br_2} CH_3CH_2CH_2CH_2CH(Br)COOH + HBr\ .$$
(83–89%)

Применение для α-галогенирования галогенангидридов кислот N-хлор и N-бромсукцинимида позволяет осуществить этот процесс в очень мягких условиях, последующий гидролиз или алкоголиз приводят к α-галогензамещенным кислотам или сложным эфирам. α-Иодзамещенные кислоты или сложные эфиры нельзя получать прямым иодированием; их получают реакцией нуклеофильного замещения α-бромпроизводных под действием иодида натрия или тетраалкиламмония в ацетоне или ДМФА.

18.3.4. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У АЦИЛЬНОГО АТОМА УГЛЕРОДА. ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ ЗАМЕЩЕНИЯ

Для реакций нуклеофильного замещения у sp^2-гибридного ацильного атома углерода реализуется двухстадийный механизм присоединения—отщепления. В первой стадии нуклеофильный агент присоединяется к производному карбоновой кислоты с образованием заряженного (для анионного нуклеофильного агента) или бетаина (для нейтрального нуклеофильного агента) тетраэдрического интермедиата. Во второй стадии от этого интермедиата отщепляется в виде аниона или нейтральной молекулы уходящая группа Z и образуется конечный продукт замещения:

$$RC(=O)Z + Nu^{\ominus} \underset{}{\overset{\text{присоединение}}{\rightleftharpoons}} \left[R-C(-\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus})(Nu)(Z) \right] \overset{\text{отщепление}}{\rightleftharpoons} RC(=O)Nu + Z^{\ominus};$$

$$RC(=O)Z + HNu \overset{\text{присоединение}}{\rightleftharpoons} \left[R-C(-\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus})(Z)(\overset{\oplus}{N}u-H) \right] \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons \left[R-C(-\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus})(Nu)(H-\overset{\oplus}{Z}) \right] \overset{\text{отщепление}}{\rightleftharpoons} RC(=O)Nu + HZ;$$

Z = F, Cl, Br, I, OR, NH_2, NHR, NR_2 и др.

В общем случае реакция обратима, однако если $Z^{\ominus}$ и $Nu^{\ominus}$ сильно различаются по своей основности и нуклеофильности, она становится необратимой. Движущей силой отщепления уходящей группы Z является образование π-связи между кислородом и карбонильным атомом углерода из анионного тетраэдрического интермедиата. В принципе, на скорость реакции могут влиять обе стадии, однако, как правило, первая, медленная стадия присоединения нуклеофильного агента определяет скорость всего процесса. И стерические, и электронные факторы важны при количественной и качественной оценке реакционной способности производных карбоновых кислот. Стерические затруднения для атаки нуклеофильного реагента по карбонильному атому углерода понижают реакционную способность в ряду:

$$R_3CC{\lesssim}^{O}_{X} < R_2CH{-}C{\lesssim}^{O}_{X} < RCH_2C{\lesssim}^{O}_{X} < CH_3C{\lesssim}^{O}_{X}\ .$$

Электронные факторы определяют уменьшение реакционной способности в ряду:

$$RC{\lesssim}^{O}_{Cl} > RC{\lesssim}^{O}_{OC{\lesssim}^{O}_{R}} > RC{\lesssim}^{O}_{OR} > RC{\lesssim}^{O}_{NH_2}\ .$$

Такое изменение реакционной способности становится понятным при рассмотрении энергетических диаграмм. Поскольку скорость реакции зависит от разности энергии начального и переходного состояний $\Delta G^{\neq}$, любой фактор, способствующий росту энергии активации $\Delta G^{\neq}$, понижает скорость реакции. Рассмотрим, например, амиды, сложные эфиры и хлорангидриды, учтя тот факт, что способность неподеленной пары гетероатома к сопряжению с C=O-группой уменьшается в ряду: N > O > Cl. Амиды $RC{\lesssim}^{O}_{\ddot{N}H_2}$ наименее реакционноспособны среди других производных вследствие наилучшей стабилизации исходного состояния $RC{\lesssim}^{O}_{\ddot{N}H_2}$ за счет сопряжения. Это приводит к высокой свободной энергии активации $\Delta G_1^{\neq}$ и, следовательно, к низкой реакционной способности. Сложные эфиры менее стабилизированы сопряжением $RC{\lesssim}^{O}_{\ddot{O}R}$ по сравнению с амидами и имеют поэтому более высокий уровень энергии основного состояния.

Это отражается на меньшем, чем для амидов, значении величины $\Delta G_2^{\neq}$. Наиболее низкой оказывается величина энергии активации $\Delta G_3^{\neq}$ для ацилгалогенидов. Отмеченное различие наглядно проиллюстрировано на рис.18.1, где представлены энергетические диаграммы для амидов сложных эфиров и ацилгалогенидов.

Из приведенной выше последовательности реакционной способности следует важный вывод о том, что менее стабильные производные карбоновых кислот — ангидриды и галогенангидриды — легко могут быть превращены в одну стадию в более стабильные производные — амиды и сложные эфиры, но не наоборот. Из этих же энергетических диаграмм также следует, что сложные эфиры могут быть превращены в одну стадию в амиды, но обратное прямое одностадийное превращение амидов в сложные эфиры, ангидриды или галогенангидриды сильно эндотермично. Очевидно, что на Земле должны существовать амиды и сложные эфиры, но вряд ли есть ангидриды или галогенангидриды одноосновных или многоосновных карбоновых кислот. Это действительно так: в полипептидах и белках отдельные аминокислоты связаны между собой амидной связью, а жиры являются классическими представителями сложных эфиров.

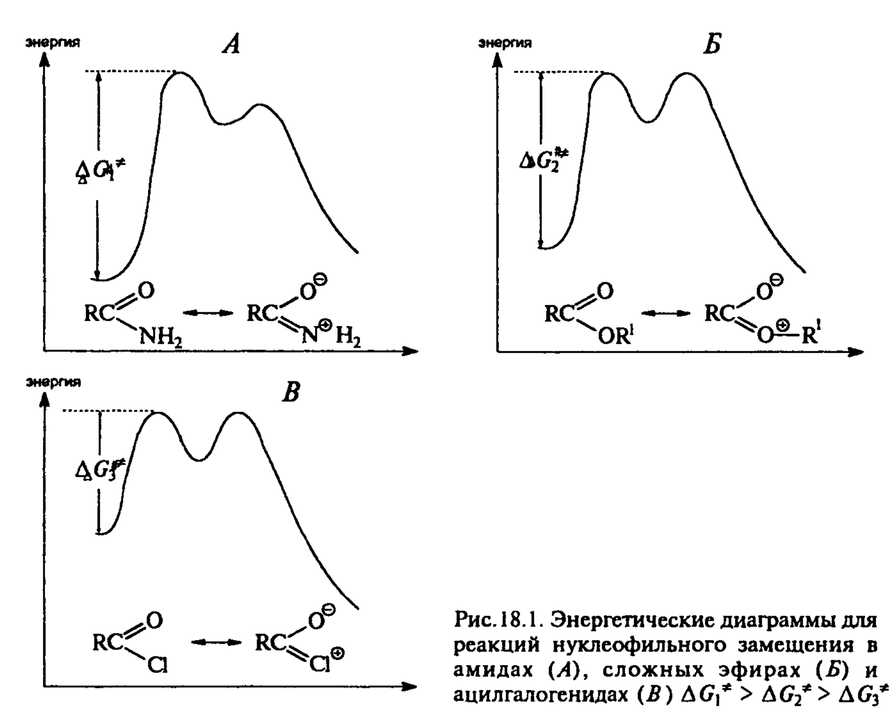


Рис.18.1. Энергетические диаграммы для реакций нуклеофильного замещения в амидах (*А*), сложных эфирах (*Б*) и ацилгалогенидах (*В*) $\Delta G_1^{\neq} > \Delta G_2^{\neq} > \Delta G_3^{\neq}$

18.4. ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

18.4.1. СТРОЕНИЕ

Функциональными производными карбоновых кислот обычно называют такие классы соединений, которые при гидролизе дают сами карбоновые кислоты. К ним относятся: сложные эфиры, тиоэфиры, амиды, гидразиды, азиды, ангидриды карбоновых кислот, имидохлориды, амидины и нитрилы.

Простейший сложный эфир метилформиат имеет геометрию, сходную с конфигурацией самой муравьиной кислоты:

Длина связи, Å		Валентный угол, градус	
C=O	1,200	H–C=O	124,95
O=C–O	1,334	O–C=O	125,87
$C(H_3)$–O	1,437	H–C–O	109,18
O=C–H	1,101	CH_3–O–C	114,78

Следует отметить, что σ-связь C_{sp^2}—O короче, чем σ-связь C_{sp^3}—O, что обусловлено частичной двоесвязанностью C_{sp^2}—O-связи за счет перекрывания неподеленной пары электронов кислорода и пустой разрыхляющей орбитали карбонильной группы. Степень этой двоесвязанности возрастает в амидах, где σ-связь углерода и азота гораздо короче, чем C—N-связь в аминах. Ниже приведены длины связей и валентные углы плоского формамида.

Длина связи, Å		Валентный угол, градус	
C=O	1,193	H–C=O	123,00
C–N	1,376	H–C–N	113,23
C–H	1,102	N–C–O	123,80
N–H (а)	1,014	C–N–H (а)	117,15
N–H (б)	1,002	C–N–H (б)	120,62
		H–N–H	118,88

Обе связи N—H в формамиде различны по длине, что указывает на неэквивалентность двух атомов водорода. Среди других производных карбоновых кислот амиды характеризуются заторможенным внутренним вращением вокруг амидной связи N—CO, которое проявляется в неэквивалентности двух алкильных групп диалкиламиногруппы NR_2 в ПМР-спектрах N,N-диалкиламидов карбоновых кислот. Барьер вращения вокруг связи N—CO в N,N-диметилацетамиде и N,N-диметиламидах других кислот

составляет 17,2–18 ккал/моль (72–75 кДж/моль). Заторможенность вращения вокруг амидной связи обусловлена взаимодействием n_N-орбитали атома азота с вакантной $\bar{\pi}$ разрыхляющей орбиталью карбонильной группы. Это взаимодействие определяет значительную двоесвязанность азота с карбонильным атомом углерода в амидах, что является главной причиной высокой термодинамической стабильности амидов и их природных аналогов — пептидов и белков.

Для простейшего ацилхлорида — формилхлорида — нет данных по длинам связей и величинам валентных углов, так как это соединение нестабильно даже при −60°C. Ниже приведены данные, имеющиеся для ацетилхлорида $CH_3C(=O){-}Cl$:

Длина связи, Å		Валентный угол, градус	
C=O	1,192	C–C=O	127,08
C–C	1,499	C–C–Cl	112,86
C–Cl	1,789	O=C–Cl	120,26
C–H	1,083		

Заметим, что длина связи C–Cl в ацетилхлориде (1,789 Å) лишь незначительно *короче* связи C–Cl в метилхлориде (1,784 Å). Это означает, что степень двоесвязанности углерода и хлора в ацетилхлориде очень мала и, следовательно, двоесвязанность уменьшается в ряду: $C(=O)NR_2 > C(=O)OR > C(=O)Cl$, т.е. в ряду $NR_2 > OR > Cl$.

Простейший нитрил CH_3CN имеет строение, напоминающее строение пропина:

Атом углерода нитрильной группы C≡N находится в *sp*-гибридном состоянии. Он образует $C_{sp}3{-}C_{sp}$ и $C_{sp}3{-}N_p$ σ-связи.

Две остальные *p*-орбитали атома углерода перекрываются с соответствующими *p*-орбиталями атома азота с образованием

двух π-связей с цилиндрической осью симметрии как в ацетилене. Неподеленная пара электронов азота занимает *sp*-гибридную орбиталь.

18.4.2. НОМЕНКЛАТУРА

Номенклатура производных карбоновых кислот очень проста и исходит из названий самих карбоновых кислот. Ангидриды кислот называют, добавляя слово «ангидрид» к названию соответствующей кислоты:

$(CH_3CO)_2O$ — уксусный ангидрид

$CH_3CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_2-C(=O)-O-C(=O)-CH_2CH_2-CH(CH_3)CH_2CH_3$ — 4-метилгексановый ангидрид

Для названия смешанных ангидридов требуется перечислить обе кислоты, образующие ангидрид. Для обозначения ацилгалогенидов окончание кислоты «овая» заменяется на «оил» с добавлением названия галогена:

$CH_3(CH_2)_4C(=O)Cl$ — гексаноилхлорид

$CH_3(CH_2)_9C(=O)F$ — ундеканоилфторид

$C_6H_{11}-C(=O)Br$ — циклогексанкарбонилбромид

Для обозначения амидов окончание «овая», характерное для кислот, заменяется на «амид» или окончание «карбоновая кислота» заменяется на «карбоксамид»:

$CH_3(CH_2)_4C(=O)NH_2$ — гексанамид

$C_5H_9-C(=O)NH_2$ — циклопентанкарбоксамид

$CH_3CH(CH_3)-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ — 4-метилпентанамид

Замещенные при азоте амиды имеют префикс, где обозначаются эти заместители

$CH_3(CH_2)_7C(=O)NH-CH_3$ — N-метилнонанамид

$CH_3CH(CH_3)-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ — N,N-4-триметилпентанамид

Название сложных эфиров строится таким образом, чтобы первую часть названия занимало обозначение алкильной группы,

присоединенной к атому кислорода. Вторую часть названия составляет обозначение карбоновой кислоты, в котором окончание «овая» заменено на окончание «ат»:

$CH_3C(=O)OC_2H_5$	$CH_3(CH_2)_4COOCH_3$	C_6H_{11}–$COOC(CH_3)_3$
этилацетат	метилгексаноат	трет-бутилциклогексанкарбоксилат

Для нитрилов существует несколько систем названий. Согласно номенклатуре ИЮПАК, они называются алканнитрилами, т.е. к названию алкана добавляется окончание «нитрил». Атом углерода нитрильной группы всегда имеет первый номер:

$CH_3(CH_2)_4CN$	$CH_3CH(CH_3){-}CH_2CH_2CN$	$BrCH_2(CH_2)_5CN$
гексаннитрил	4-метилпентаннитрил	7-бромгептаннитрил

В другой системе названий окончание «овая» заменяется на «онитрил», или слово «карбоновая кислота» заменяется на «карбонитрил»:

CH_3CH_2CN	C_6H_5CN	циклогексан с CN и CH_3
пропионитрил	бензонитрил	2-метилциклогексанкарбонитрил

В заключение этого раздела приведем названия некоторых типичных функциональных групп производных карбоксильной группы. COOR-группа называется «алкоксикарбонил», $C(=O)NH_2$ — «карбамоил», $C(=O)Cl$ — «хлорформил», CN — «циано». Так называются эти группы в полифункциональнозамещенных циклоалканах и алканах:

H_3COCO–циклопентан–$COOH$	$H_2NC(=O){-}CH(CH_2CH_3){-}CH_2C(=O)Cl$
3-метоксикарбонилциклопентанкарбоновая кислота	3-карбамоилпентаноилхлорид

18.4.3. ОСНОВНОСТЬ КАРБОНИЛЬНОГО КИСЛОРОДА В АЛЬДЕГИДАХ, КЕТОНАХ, КАРБОНОВЫХ КИСЛОТАХ, СЛОЖНЫХ ЭФИРАХ И ДРУГИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Кислород карбонильной группы обладает свойствами слабого основания Льюиса, при протонировании которого образуется сопряженная кислота — оксониевая соль. Основность карбонильной группы может быть количественно определена как величина рK_a соответствующей сопряженной кислоты:

$$RC(=\overset{\oplus}{O}H)X \underset{}{\overset{pK_a}{\rightleftharpoons}} RC(=O)X + H^{\oplus}$$

оксониевая соль

Оксониевые соли карбонильных соединений относятся к сильным кислотам — более сильным, чем катион $H_3O^{\oplus}$: они сравнимы по силе с серной кислотой. Это означает, что по основности карбонильная группа значительно уступает воде, спиртам и простым эфирам. Неподеленная пара электронов карбонильного кислорода занимает sp^2-гибридную орбиталь и поэтому более прочно связана с ядром, чем неподеленные sp^3-гибридные пары электронов атома кислорода в спиртах, воде и простых эфирах. Неподеленная пара электронов карбонильного кислорода слабо удерживает атом водорода в катионах оксония, которые проявляют свойства очень сильных кислот:

$$R_2\overset{\oplus}{O}H \rightleftharpoons R_2O + H^{\oplus}$$

более слабая кислота

sp^3-орбиталь (более основная)

$$R_2C=\overset{\oplus}{O}H \rightleftharpoons R_2C=O + H^{\oplus}$$

более сильная кислота

sp^2-орбиталь (менее основная)

Некоторые данные по кислотности протонированной формы производных карбоновых кислот, нитрилов, альдегидов и кетонов приведены в табл. 18.4. Для сравнения там же приведены значения рK_a H_3O^+, $CH_3OH_2^+$, R_2OH^+.

Таблица 18.4

Кислотность протонированной формы производных карбоновых кислот

Соединение	Сопряженная кислота	pK_a сопряженной кислоты
CH_3CONH_2	$CH_3C(=\overset{\oplus}{O}H)NH_2$	0,0
H_2O	$H_3O^{\oplus}$	−1,7
CH_3OH	$CH_3\overset{\oplus}{O}H_2$	−2,2
$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	$CH_3CH_2\overset{\oplus}{O}(H)CH_2CH_3$	−3,6
CH_3COOH	$CH_3C(=OH^{\oplus})OH$	−6
$CH_3C(=O)OCH_2CH_3$	$CH_3C(=\overset{\oplus}{O}H)OCH_2CH_3$	−6,5
$CH_3C(=O)CH_3$	$CH_3C(=\overset{\oplus}{O}H)CH_3$	−7,2
$CH_3C(=O)H$	$CH_3C(=\overset{\oplus}{O}H)H$	−8
$CH_3C(=O)Cl$	$CH_3C(=\overset{\oplus}{O}H)Cl$	−9
$CH_3C{\equiv}N$	$CH_3C{\equiv}\overset{\oplus}{N}H$	−10

Несмотря на то что по основности карбонильный атом кислорода значительно уступает эфирному кислороду, сложные эфиры преимущественно протонируются по карбонильному кислороду. Это объясняется сопряжением, возникающим в протонированной форме:

$$R^1C(=O)OR^2 + H^{\oplus} \rightleftharpoons R^1C(=\overset{\oplus}{O}-H)\ddot{O}-R^2$$

Положительный заряд делокализован между двумя атомами кислорода, что делает протонированную форму сложного эфира более слабой кислотой, чем протонированная форма кетона. Влияние сопряжения нагляднее всего можно продемонстрировать при рассмотрении протонированной формы амида. Протонирование амида по азоту приводит к полной потере сопряжения неподе-

ленной пары электронов азота с π-электронами карбонильной группы в $RC(=O)\overset{\oplus}{N}H_3$. В противоположность этому протонирование амида по атому кислорода стабилизировано сопряжением:

$$RC(=O)NH_2 + H^{\oplus} \rightleftharpoons RC(=\overset{\oplus}{O}-H)NH_2$$

Среди производных карбоновых кислот основные свойства наиболее слабо выражены у нитрилов. Это не удивительно, если принять во внимание, что неподеленная пара электронов атома азота в циано-группе занимает *sp*-гибридную орбиталь. В аммиаке неподеленная пара электронов занимает sp^3-гибридную орбиталь. Различие в кислотности N—H связей в катионе $\overset{\oplus}{N}H_4$ ($pK_a = 9,5$) и $CH_3C{\equiv}\overset{\oplus}{N}H$ ($pK_a = -10$) примерно соответствует различию в кислотности C—H-связей в ацетилене ($pK_a = 25$) и метане ($pK_a = 50$), которое также обусловлено различным типом гибридизации.

18.5. АЦИЛГАЛОГЕНИДЫ

Ацилгалогениды получают из карбоновых кислот с помощью реакции обмена между карбоновой кислотой и галогенангидридом какой-нибудь неорганической кислоты: PCl_3, PBr_3, PCl_5, $SOCl_2$ и др. Наиболее часто в синтетической практике для этой цели используют хлористый тионил, поскольку кроме ацилхлорида образуются два газообразных продукта — HCl и SO_2 и выделение хлорангидрида в чистом виде не представляет труда:

$$RCOOH + SOCl_2 \xrightarrow[\text{хлороформ или бензол}]{\text{ДМФА или } N(C_2H_5)_3} RC(=O)Cl + HCl + SO_2;$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2COOH + SOCl_2 \xrightarrow[\text{бензол}]{\text{ДМФА}} \underset{(87\%)}{CH_3(CH_2)_3COCl} + HCl + SO_2;$$

$$\text{H}_3\text{C}-C_6H_2(CH_3)_2-COOH + SOCl_2 \xrightarrow[\text{хлороформ}]{C_5H_5N} \underset{(90\text{–}95\%)}{\text{H}_3\text{C}-C_6H_2(CH_3)_2-COCl} + SO_2 + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{Cl};$$

$$3BrCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{CH}-CH_2CH_2COOH \xrightarrow[\text{бензол}]{PBr_3} 3BrCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{CH}-CH_2CH_2COBr + H_3PO_3;\quad (70\%)$$

$$3\,C_6H_{11}-COOH \xrightarrow[\text{бензол}]{PBr_3} 3\,C_6H_{11}-COBr + H_3PO_3.\quad (90\%)$$

Образование ацилгалогенида из карбоновой кислоты и хлористого тионила происходит в две стадии. Первоначально из RCOOH и $SOCl_2$ образуется смешанный ангидрид: на второй стадии происходит нуклеофильное замещение у ацильного атома углерода под действием хлорид-иона:

$$RCOOH + SOCl_2 \longrightarrow RC(=O)-O-S(=O)Cl + HCl;$$

$$RC(=O)-O-S(=O)Cl + H^{\oplus} \rightleftharpoons \left[RC(=\overset{\oplus}{O}H)-O-S(=O)Cl\right] \xrightarrow{Cl^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \left[R\underset{\displaystyle Cl}{C}(OH)-O-S(=O)Cl\right] \longrightarrow RCOCl + HCl + SO_2.$$

Реакция катализируется третичными аминами. Третичный амин связывает HCl с образованием соли $R_3NH^{\oplus}Cl^{\ominus}$. Таким образом, третичные амины способствуют образованию хлорид-иона, разрушающего смешанный ангидрид. Механизм катализа реакции диметилформамидом сильно отличается от действия третичного амина. Первоначально ДМФА образует с тионилхлоридом хлориминиевую соль — реагент Вильсмейера (гл. 19):

$$HC(=O)N(CH_3)_2 + SOCl_2 \rightleftharpoons (CH_3)_2\overset{\oplus}{N}=CH-O-S(=O)Cl\;\; Cl^{\ominus} \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons (CH_3)_2\ddot{N}-\underset{\displaystyle Cl}{CH}-O-S(=O)Cl \rightleftharpoons (CH_3)_2\overset{\oplus}{N}=\underset{\displaystyle Cl}{CH}\;\; Cl^{\ominus} + SO_2.$$

Хлориминиевая соль как электрофильный агент далее реагирует с карбоновой кислотой с образованием хлорангидрида и диметилформамида:

$$RC(=O)OH + HC(Cl)=\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\ \overset{\ominus}{Cl} \rightleftharpoons \left[\begin{array}{c} H \quad N(CH_3)_2 \\ C{-}Cl \\ \overset{\oplus}{O}H \\ R{-}C{=}O \quad Cl^{\ominus} \end{array} \right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RC(=O)Cl + HC(=O)N(CH_3)_2 + HCl\,.$$

Это наиболее универсальный метод получения хлорангидридов. Он может быть с успехом использован для синтеза хлорангидридов сильных кислот, таких как трихлор- и трифторуксусная кислоты, которые нельзя получить непосредственно с помощью одного тионилхлорида. Аналогичный механизм, по-видимому, может быть предложен и для образования ацилгалогенидов с помощью других кислот Льюиса — PCl_3, PBr_3, PCl_5, $POCl_3$ и др.

Тионилхлорид представляет собой средней силы кислоту Льюиса, поэтому для получения хлорангидридов из соединений, содержащих другие функциональные группы, чувствительные к действию кислых агентов, следует использовать нейтральный реагент — оксалилхлорид, получаемый из щавелевой кислоты и пятихлористого фосфора. В этом случае образование хлорангидрида происходит в исключительно мягких условиях при 0–20°С и, например для непредельных α,β-ненасыщенных кислот, не сопровождается изменением конфигурации при двойной связи:

$$\underset{H}{\overset{R}{>}}C{=}C\underset{COOH}{\overset{H}{<}} + (COCl)_2 \xrightarrow[0-10^{\circ}C]{\text{бензол}} \underset{H}{\overset{R}{>}}C{=}C\underset{COCl}{\overset{H}{<}} + CO_2 + CO + HCl\,.$$

Механизм этой реакции ничем не отличается от механизма образования ацилхлоридов из карбоновых кислот и тионилхлорида:

$$RC(=O)OH + ClC(=O){-}C(=O)Cl \xrightarrow{-HCl} RC(=O){-}OC(=O){-}C(=O)Cl \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RC(=O)Cl + CO_2 + CO\,.$$

Для получения ацилхлоридов из карбоновых кислот в мягких условиях может быть использован фосген:

$$RC\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow OH\end{matrix} + COCl_2 \xrightarrow{-HCl} RC\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow OC\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow Cl\end{matrix}\end{matrix} \longrightarrow RC\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow Cl\end{matrix} + CO_2 .$$

В совершенно нейтральных условиях хлорангидриды можно получать при действии на карбоновые кислоты смеси трифенилфосфина и четыреххлористого углерода:

$$RCOOH + (C_6H_5)_3P + CCl_4 \xrightarrow[-CHCl_3]{} RC\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow O{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3\end{matrix} Cl^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RCOCl + (C_6H_5)_3PO .$$

Механизм этой реакции аналогичен механизму образования алкилхлоридов из спирта, $(C_6H_5)_3P$ и CCl_4 (гл. 11, ч. 2). Промежуточно образующийся интермедиат может непосредственно взаимодействовать со спиртами и аминами с образованием соответственно сложных эфиров и амидов.

18.5.1. АЦИЛГАЛОГЕНИДЫ КАК АЦИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Ацилгалогениды представляют собой наиболее доступные и универсальные реагенты для введения ацильной группы при замещении галогенид-иона под действием самых разнообразных нуклеофильных агентов: воды, спиртов, аммиака, первичных и вторичных аминов, тиолов, гидрид-иона, карбанионов, карбоксилат-иона и многих других реагентов. Эти реакции необратимы, так как галогенид-ион более слабый нуклеофильный агент, чем OH^-, OR^- и другие нуклеофилы по отношению к sp^2-гибридному атому углерода ацильной группы.

А. Гидролиз. Ацилгалогениды реагируют с водой с образованием карбоновых кислот. Это обычная реакция нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода, в которой после присоединения воды получается бетаиновый интермедиат, стабилизирующийся во второй стадии в результате отщепления хлорид-иона и протона:

$$RC\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow Cl\end{matrix} + HOH \xrightarrow{\text{диоксан}} \left[R{-}\overset{O^{\ominus}}{\underset{Cl}{C}}{-}\overset{\oplus}{O}H_2 \right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RC\overset{O}{\underset{\overset{\oplus}{O}H_2}{<}} + Cl^{\ominus} \longrightarrow RCOOH + HCl\ .$$

Б. Алкоголиз. Взаимодействие ацилгалогенидов со спиртами приводит к сложным эфирам по механизму, абсолютно аналогичному для реакции с водой. Для связывания выделяющегося галогеноводорода используют третичные амины, обычно пиридин, триэтиламин или диметиланилин:

$$CH_3C\overset{O}{\underset{Cl}{<}} + (CH_3)_3COH \xrightarrow[\text{эфир}]{C_6H_5N(CH_3)_2} \underset{(68\%)}{CH_3C\overset{O}{\underset{OC(CH_3)_3}{<}}} + C_6H_5\overset{\oplus}{N}H(CH_3)_2\overset{\ominus}{Cl}\ ;$$

$$C_6H_5C\overset{O}{\underset{Cl}{<}} + CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[CHCl_3;\ 20^{\circ}C]{C_5H_5N} \underset{(86\%)}{C_6H_5COOCH_2CH_2CH_3}\ ;$$

$$\text{(цикло-}C_4H_7)C\overset{O}{\underset{Cl}{<}} + \text{(цикло-}C_3H_5)\text{–OH} \xrightarrow[\text{эфир; }20^{\circ}C]{C_5H_5N} \underset{(55\%)}{\text{(цикло-}C_4H_7)C\overset{O}{\underset{O\text{–(цикло-}C_3H_5)}{<}}}\ .$$

Если не связывать галогеноводород, то при этерификации вторичных, и особенно третичных спиртов всегда образуется некоторое количество галогенида, кроме того, галогеноводород присоединяется по кратной связи ненасыщенных кислот. Скорость этерификации ацилгалогенидами зависит от стерических факторов. Поэтому иногда первичную спиртовую группу удается селективно проэтерифицировать при наличии в той же молекуле вторичного или третичного гидроксила. Этерификация фенолов с помощью ацилгалогенидов обычно требует более жестких условий, и наилучшие результаты достигаются при ацилировании щелочных или таллиевых фенолятов в неполярной апротонной среде.

В. Аминолиз. Ацилгалогениды энергично реагируют с аммиаком, первичными и вторичными аминами или гидразином с образованием с очень высоким выходом незамещенных или N-замещенных амидов, а также гидразидов кислот:

$$(CH_3)_2CHCOCl + 2NH_3 \xrightarrow[0\text{–}20^{\circ}C]{CHCl_3} (CH_3)_2CHCONH_2\ (83\%);$$

$$C_6H_5COCl + 2NH(CH_3)_2 \xrightarrow[0-20^\circ C]{CHCl_3} C_6H_5CON(CH_3)_2\ (92\%);$$

$$(CH_3)_3CCOCl + 2NH_2{-}NH_2 \xrightarrow[0-20^\circ C]{CHCl_3} (CH_3)_3CCONH{-}NH_2\ (88\%).$$

Механизм аминолиза подобен механизму гидролиза и алкоголиза, различие лишь заключается в том, что протон из тетраэдрического интермедиата отщепляется с помощью второго моля амина. Поэтому для аминолиза необходимо расходовать два моля амина на моль ацилгалогенида:

$$RC{\overset{O}{\underset{Cl}{\lessgtr}}} + R^1NH_2 \longrightarrow \left[R{-}\overset{O^{\ominus}}{\underset{Cl}{C}}{-}\overset{\oplus}{N}H_2R^1 \right] \xrightarrow{R^1NH_2}$$

$$\longrightarrow RC{\overset{O}{\underset{NHR^1}{\lessgtr}}} + R^1\overset{\oplus}{N}H_3\overset{\ominus}{Cl}.$$

Иногда вместо дорогостоящего амина для связывания галогеноводорода используют раствор щелочи при 0—5°C. Тогда для аминолиза требуется только один моль амина. Этот очень удобный в препаративном отношении метод был предложен в конце прошлого века Шоттеном и Бауманом и иногда даже называется реакцией Шоттен—Баумана. В качестве примера приведем получение триметозина, используемого в медицине в качестве седативного средства:

$$3,4,5\text{-}(H_3CO)_3C_6H_2{-}COCl + HN(CH_2CH_2)_2O\ (\text{морфолин}) \xrightarrow[\text{вода-диоксан, } 0-5^\circ C]{NaOH} 3,4,5\text{-}(H_3CO)_3C_6H_2{-}CO{-}N(CH_2CH_2)_2O\ (\text{триметозин}).$$

Третичные амины образуют с ацилгалогенидами ионные соединения, содержащие ацильную группу у положительно заряженного атома азота. В качестве третичного амина чаще всего используют пиридин, тогда продуктом реакции является ацилпиридинийхлорид:

$$RC{\overset{O}{\underset{Cl}{\lessgtr}}} + {:}NC_5H_5 \xrightarrow[-30^\circ C]{CH_2Cl_2} RC(O){-}\overset{\oplus}{N}C_5H_5\ Cl^{\ominus}.$$

Ацилпиридиний-катион и другие его аналоги являются мощнейшими ацилирующими агентами, намного превосходящими по реакционной способности ацилгалогениды, ангидриды и другие производные карбоновых кислот. Для приведенных выше реакций, где в качестве «связывающего» HCl агента использовался третичный амин, истинным ацилирующим агентом, по-видимому, оказывается ацилиевая соль $RC(=O)\overset{\oplus}{N}R_3Cl^{\ominus}$:

$$R^1C(=O)\overset{\oplus}{N}C_5H_5 \xrightarrow{R^2OH} \left[R^1C(O^{\ominus})(\overset{\oplus}{N}C_5H_5)(\overset{\oplus}{O}HR^2) \right] \longrightarrow R^1C(=O)OR^2 + H\overset{\oplus}{N}C_5H_5 .$$

Превосходным нейтральным ацилирующим агентом является ацилимидазолид, получаемый из N,N-карбонилдиимидазола и карбоновой кислоты. Эти соединения реагируют с аминами в исключительно мягких условиях в отсутствии катализатора, в то время как для реакции со спиртами требуется катализ основанием. Эти реагенты нашли широкое использование в качестве ацилирующих агентов:

$$COCl_2 + 2HN(C_3H_3N) \longrightarrow (C_3H_3N_2)N\text{–}C(=O)\text{–}N(C_3H_3N_2) ;$$

N,N-карбонилдиимидазол

$$RC(=O)OH + (C_3H_3N_2)\text{-}CO\text{-}(C_3H_3N_2) \longrightarrow RC(=O)\text{-}N(C_3H_3N) + HN(C_3H_3N) + CO_2 ;$$

$$RC(=O)\text{-}N(C_3H_3N) + R^1NH_2 \longrightarrow RCONHR^1 + HN(C_3H_3N) .$$

Г. Восстановление ацилгалогенидов комплексными гидридами. Восстановление ацилгалогенидов комплексными гидридами представляет собой разновидность реакции нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода, где роль нуклеофильного агента играет гидрид-ион. В первой стадии восстановления RCOCl образуется альдегид, который затем присоединяет еще один гидрид-ион и восстанавливается до первичного спирта:

$$RC(=O)Cl \xrightarrow{LiAlH_4} \left[RC(O^{\ominus})(H)Cl \right] \longrightarrow RC(=O)H + Cl^{\ominus} \xrightarrow{LiAlH_4}$$

$$\longrightarrow R{-}C(O^{\ominus})(H){-}H \xrightarrow{H^{\oplus}} RCH_2OH\,.$$

Алюмогидрид лития является эффективным донором гидрид-иона и обладает поэтому низкой селективностью. Он восстанавливает ацилгалогениды непосредственно до алкоголят-иона первичного спирта. Этот метод не имеет практического значения, поскольку карбоновые кислоты и сложные эфиры также восстанавливаются алюмогидридом лития до первичных спиртов. Значительно более интересен и важен в синтетическом отношении метод восстановления ацилгалогенидов до альдегидов. На этой промежуточной стадии реакцию можно остановить в том случае, если использовать более слабый и, следовательно, более селективный восстановитель. Таким агентом является три-*трет*-бутоксиалюмогидрид лития, который получается из $LiAlH_4$ и трех эквивалентов *трет*-бутилового спирта:

$$LiAlH_4 + 3(CH_3)_3COH \xrightarrow[\text{или диглим}]{\text{эфир}} LiAlH[OC(CH_3)_3]_3 + 3H_2.$$

Этот реагент селективно восстанавливает ацилгалогениды алифатических и ароматических карбоновых кислот в эфире, ТГФ или диглиме до альдегидов. Чтобы избежать дальнейшего восстановления альдегида, необходимо поддерживать низкую температуру −78°C:

$$3,4\text{-}(H_3CO)_2C_6H_3{-}C(=O)Cl \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH[OC(CH_3)_3]_3\ \text{эфир; } -78°C} 3,4\text{-}(H_3CO)_2C_6H_3{-}C(=O)H\ ;\quad (60\%)$$

$$CH_3(CH_2)_6{-}C(=O)Cl \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH[OC(CH_3)_3]_3\ \text{диглим; } -78°C} CH_3(CH_2)_6{-}C(=O)H\ ;\quad (60\%)$$

$$\text{цикло-}C_3H_5{-}C(=O)Cl \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH[OC(CH_3)_3]_3;\ \text{ТГФ; } -78°C} \text{цикло-}C_3H_5{-}C(=O)H\ ;\quad (42\%)$$

$$O_2N-C_6H_4-C(=O)Cl \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH[OC(CH_3)_3]_3\text{; диглим; } -78^{\circ}C} O_2N-C_6H_4-C(=O)H \quad (81\%).$$

В более старом методе К. Розенмунда использовалось каталитическое восстановление ацилгалогенидов до альдегидов на Pd/$BaSO_4$, дезактивированном хинолином или серой:

$$C_6H_{11}-CH_2C(=O)Cl + H_2 \xrightarrow[\text{этилацетат или толуол}]{Pd/BaSO_4\text{ (хинолин, сера)}} C_6H_{11}-CH_2C(=O)H + HCl. \quad (70\%)$$

При восстановлении хлорангидридов до альдегидов по Розенмунду следует использовать строго эквивалентное количество водорода, которое определяют по выделяющемуся хлористому водороду:

$$2,4,6-(CH_3)_3C_6H_2-C(=O)Cl + H_2 \xrightarrow[\text{толуол; } 110^{\circ}C]{Pd/BaSO_4\text{; хинолин}} 2,4,6-(CH_3)_3C_6H_2-C(=O)H + HCl. \quad (80\%)$$

Д. Реакции с металлоорганическими соединениями. Магнийорганические соединения реагируют с ацилгалогенидами с образованием несимметричных кетонов или третичных спиртов. Первоначально магнийорганическое соединение присоединяется по карбонильной группе с образованием тетраэдрического интермедиата. Отщепление галогенида магния приводит к образованию кетона.

$$R^1C(=O)Cl + R^2MgX \xrightarrow{\text{эфир}} \left[R^1-C(OMgX)(R^2)-Cl\right] \longrightarrow R^1C(=O)R^2 + MgXCl.$$

Кетон далее реагирует с магнийорганическим соединением (гл. 23, ч. 4) с образованием третичных спиртов:

$$R^1C(=O)R^2 + R^2MgX \xrightarrow{\text{эфир}} R^1-C(OMgX)(R^2)-R^2 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R^1-C(OH)(R^2)-R^2.$$

В течение многих лет считалось, что этот метод совершенно непригоден для получения кетонов, так как реакцию трудно остановить на первой стадии. Однако ацилгалогениды намного более реакционноспособны по сравнению с кетонами в отношении присоединения RMgX по карбонильной группе. Это обстоятельство учтено в усовершенствованном способе получения кетонов при взаимодействии магнийорганического соединения с избытком ацилгалогенида в присутствии безводного хлорида железа (III) в эфире или ТГФ при низкой температуре и при обратном порядке смешивания реагентов:

$$CH_3(CH_2)_2C(=O)Cl + CH_3(CH_2)_5MgBr \xrightarrow[\text{ТГФ; } -78°C]{FeCl_3} \left[CH_3(CH_2)_5-C(OMgBr)(Cl)-(CH_2)_2CH_3\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{H_3O^{\oplus}} \underset{(95\%)}{CH_3(CH_2)_5C(=O)CH_2CH_2CH_3} + MgClBr;$$

$$CH_3C(=O)Cl + CH_3(CH_2)_3MgCl \xrightarrow[\text{эфир; } -78°C]{FeCl_3} \left[CH_3-C(OMgCl)(Cl)-(CH_2)_3CH_3\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{H_3O^{\oplus}} \underset{(72\%)}{CH_3C(=O)(CH_2)_3CH_3} + MgCl_2.$$

Для получения кетонов вместо реактивов Гриньяра целесообразно использовать кадмийорганические или ртутьорганические соединения с менее полярной связью: углерод–кадмий и углерод–ртуть:

$$R_2Cd + R^1C(=O)Cl \xrightarrow{\text{бензол}} RC(=O)R^1 + RCdCl \ (50–80\%);$$

$$R_2Hg + R^1C(=O)Cl \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -20°C]{AlBr_3} RC(=O)R^1 \ (80–100\%).$$

Органические соединения кадмия очень медленно реагируют с кетонами, что позволяет остановить реакцию на первой стадии.

Наиболее универсальным методом синтеза несимметричных кетонов с помощью металлоорганических соединений является ацилирование диалкил-, диарил- и диалкенилкупратов (гл. 16). По селективности они намного превосходят и реактивы Гриньяра, и кадмийорганические соединения, а выходы несимметричных кетонов очень высоки и нередко близки к количественному:

$$(CH_3)_3CC(=O)Cl + [((CH_3)_2CH)_2Cu]Li \xrightarrow[-78^\circ C]{\text{эфир;}} (CH_3)_3CC(=O)CH(CH_3)CH_3 \ (94\%) ;$$

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)(CH_2)_4C(=O)Cl + [(CH_3)_2Cu]Li \xrightarrow[-78^\circ C]{\text{эфир;}} CH_3(CH_2)_4C(=O)(CH_2)_4C(=O)CH_3 \ (95\%) .$$

Конфигурация при двойной связи сохраняется в продукте реакции:

$$CH_3CH_2CH(CH_3)-CH=C(CH_3)-C(=O)Cl + [(CH_3CH_2)_2Cu]Li \xrightarrow[-78^\circ C]{\text{эфир;}} CH_3CH_2-CH(CH_3)-CH=C(CH_3)-C(=O)CH_2CH_3 \ (92\%) .$$

Диалкил- и диарилкупраты реагируют с ацилгалогенидами и ангидридами кислот, но не взаимодействуют со сложными эфирами, амидами и нитрилами. Это позволяет использовать купраты для синтеза кетонов, содержащих COOR и CN-группы:

$$NC-(CH_2)_{10}C(=O)Cl + (CH_3)_2CuLi \xrightarrow[-78^\circ C]{\text{эфир;}} NC-(CH_2)_{10}COCH_3 .$$

Особое место в синтезе несимметричных кетонов с помощью металлоорганических соединений занимает реакция литийорганических соединений с солями карбоновых кислот. Соли карбоновых кислот представляют собой настолько слабые ацилирующие агенты, что реагируют только с такими сильнейшими нуклеофильными агентами, как литийалкилы, с образованием кетонов:

$$RC(=O)OLi + R^1Li \xrightarrow[-30^\circ C]{\text{эфир}} \left[R-\underset{R^1}{\overset{OLi}{C}}-OLi \right] \xrightarrow[H_2O]{H_3O^\oplus}$$

$$\longrightarrow \left[R-\underset{R^1}{\overset{OH}{C}}-OH \right] \longrightarrow RCOR^1 + H_2O\,.$$

$$C_6H_{11}-C(=O)OLi \xrightarrow[2)\ H_3O^\oplus]{1)\ CH_3Li;\ \text{эфир}} C_6H_{11}-COCH_3\,.\quad (91\%)$$

18.5.2. РЕАКЦИЯ Ф. АРНДТА–Б. ЭЙСТЕРТА (1927 г.)

Эта реакция заключается в удлинении цепи углеродного скелета карбоновой кислоты на один атом углерода. Ацилгалогениды реагируют с диазометаном как нуклеофильным агентом с образованием диазокетонов:

$$RCOCl + 2CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \xrightarrow[0^\circ C]{\text{эфир}} RC(=O)-CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + N_2 + CH_3Cl\,.$$

Для получения диазокетона хлорангидрид необходимо добавлять к двум молям эфирного раствора диазометана для того, чтобы второй моль диазометана связывал выделяющийся хлористый водород с образованием газообразного метилхлорида. Диазокетоны при нагревании с водной суспензией оксида серебра претерпевают перегруппировку, которую называют перегруппировкой Вольфа:

$$RC(=O)-CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}{:} \xrightarrow[\text{вода-диоксан}]{Ag_2O} \left[R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\ddot{C}H \right] + N_2 \longrightarrow$$

ацилкарбен

$$\longrightarrow \underset{\text{альдокетен}}{RCH{=}C{=}O} \xrightarrow{H_2O} RCH_2COOH\,.$$

Предполагается, что в качестве интермедиата первоначально получается ацилкарбен, который подвергается анионотроп-

ной перегруппировке в кетен. Кетен был выделен в качестве промежуточного продукта перегруппировки в отсутствие воды. Диазокетон, меченный изотопом ^{13}C в карбонильной группе, дает карбоновую кислоту, содержащую метку в карбоксильной группе:

$$C_6H_5-{}^{13}C(=O)-CH=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} \xrightarrow[H_2O]{Ag_2O} C_6H_5CH_2-{}^{13}C(=O)OH\ .$$

Если перегруппировку проводить не в воде, а в спирте, конечным продуктом оказывается сложный эфир. Мигрирующая группа может быть алкильной, арильной или алкенильной группой. Механизм перегруппировки Вольфа аналогичен перегруппировке Курциуса.

Таким образом, в результате реакции Арндта–Эйстерта карбоновая кислота превращается в свой гомолог:

$$C_{10}H_7-C(=O)Cl \xrightarrow[\text{эфир; } 0^\circ C]{2CH_2N_2} C_{10}H_7-C(=O)CHN_2 \xrightarrow[\text{вода-диоксан}]{Ag_2O} C_{10}H_7-CH_2-COOH\ .$$

(88%)

18.6. АНГИДРИДЫ КИСЛОТ

Существуют разнообразные методы получения ангидридов карбоновых кислот. Общий метод их получения заключается во взаимодействии ацилгалогенидов с солями карбоновых кислот, которые играют роль нуклеофильного агента:

$$R^1C(=O)Cl + R^2COONa \xrightarrow{\text{эфир или бензол}} R^1C(=O)-OC(=O)R^2 + NaCl\ ;$$

$$C_6H_5CH_2COCl + C_6H_5CH_2COONa \xrightarrow[25^\circ C]{\text{эфир}} (C_6H_5CH_2CO)_2O + NaCl\ .$$

(87%)

Вместо солей карбоновых кислот удобнее использовать смесь самой карбоновой кислоты и третичного амина (пиридина, триэтиламина и др.):

$$R^1C\begin{smallmatrix}=O\\ \diagdown OH\end{smallmatrix} + R^2C\begin{smallmatrix}=O\\ \diagdown Cl\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{эфир или бензол}]{C_5H_5N} R^1C(=O)OC(=O)R^2 + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{Cl};$$

$$CH_3(CH_2)_5COOH + CH_3(CH_2)_5C\begin{smallmatrix}=O\\ \diagdown Cl\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{бензол}]{C_5H_5N}$$

$$\longrightarrow \underset{(97\%)}{(CH_3(CH_2)_5CO)_2O} + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{Cl}.$$

Ангидриды высших карбоновых кислот можно получать обменной реакцией карбоновых кислот с уксусным ангидридом:

$$RCOOH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{t^\circ} (RCO)_2O + 2CH_3COOH;$$

$$C_6H_5COOH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{t^\circ} \underset{(74\%)}{(C_6H_5CO)_2O} + 2CH_3COOH.$$

Анигидриды кислот образуются при нагревании кислот с таким сильнейшим дегидратирующим агентом, как пятиокись фосфора. Этот метод очень удобен при получении ангидридов сильных кислот:

$$CF_3COOH \xrightarrow[t^\circ]{P_2O_5} \underset{(80\%)}{CF_3C(=O)OC(=O)CF_3} + HPO_3;$$

$$CF_3SO_3H \xrightarrow[t^\circ]{P_2O_5} \underset{(72\%)}{(CF_3SO_2)_2O} + HPO_3.$$

Лучшим, но наиболее дорогостоящим способом получения ангидридов является метод с использованием N,N-дициклогексилкарбодиимида:

$$RCOOH + \underset{\text{дициклогексилкарбодиимид}}{C_6H_{11}N{=}C{=}NC_6H_{11}} \longrightarrow C_6H_{11}NH\underset{\underset{O}{\|}}{\underset{|}{\overset{}{C}}}\!{=}NC_6H_{11}\ (\text{при C: } OC{-}R) \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{RCOOH} (RCO)_2O + \underset{\text{N,N'-дициклогексилмочевина}}{C_6H_{11}NHCONHC_6H_{11}}.$$

Циклические ангидриды некоторых дикарбоновых кислот образуются просто при нагревании. Это характерно, однако, только для получения ангидридов с пяти и шестичленными кольцами:

$$\begin{array}{l} CH_2COOH \\ | \\ CH_2COOH \end{array} \xrightarrow{300^\circ C} \begin{array}{l} CH_2C{=}O \\ | \quad\quad\; \backslash O \\ CH_2C{=}O \end{array} + H_2O$$

(95%)
янтарный ангидрид

$$\text{HOOC}{-}C_6H_4{-}\text{COOH} \xrightarrow{230^\circ C} C_6H_4(CO)_2O + H_2O$$

(100%)
фталевый ангидрид

Некоторые из приведенных выше методов с успехом могут быть использованы и для синтеза смешанных ангидридов двух карбоновых кислот. Простейший стабильный смешанный ангидрид — ацетилформиат — ангидрид уксусной и муравьиной кислот — получается из формиата натрия и ацетилхлорида:

$$HCOONa + CH_3COCl \xrightarrow[25^\circ C]{\text{эфир}} HC({=}O){-}O{-}C({=}O){-}CH_3 + NaCl.$$

(64%)

Другими стабильными смешанными ангидридами являются ацилтрифторацетаты и ацилкарбонаты:

$$RCOOH + Cl{-}C({=}O){-}OCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 0{-}5^\circ C]{N(CH_2CH_3)_3} RC({=}O){-}OC({=}O){-}OCH_2CH_3 +$$

хлоругольный эфир; ацилкарбонат

$$+ \overset{\oplus}{N}H(CH_2CH_3)_3\overset{\ominus}{Cl}\ ;$$

$$RCOOH + CF_3{-}C({=}O){-}OC({=}O){-}CF_3 \longrightarrow CF_3COOH + CF_3C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R\ .$$

ацилтрифторацетат

Они представляют собой эффективные ацилирующие агенты. Ацилирование кислород-, углерод- и азотсодержащих нуклеофильных агентов осуществляется за счет ацильной группы более слабой кислоты, поэтому ацилкарбонаты нашли широкое применение в пептидном синтезе для связывания двух аминокислот или пептидов:

$$\underset{\displaystyle NHCbz}{RCH}{-}COOH + Cl{-}\underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{C}{=}O \xrightarrow[\text{ТГФ; 0°C}]{N(CH_2CH_3)_3} \underset{\displaystyle NHCbz}{RCH}{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{C}{=}O\ ;$$

$$\underset{\displaystyle NHCbz}{RCH}{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{C}{=}O + NH_2\underset{\displaystyle R^1}{CH}{-}COOCH_3 \xrightarrow{\text{ТГФ; 0°C}}$$

$$\longrightarrow \underset{\displaystyle NHCbz}{RCH}{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}NH\overset{\displaystyle R^1}{CH}COOCH_3 + CO_2 + CH_3CH_2OH\ .$$

Ацетилформиат применяется для введения формильной группы.

Свойства ангидридов кислот обсолютно аналогичны реакциям ацилгалогенидов. Для того, чтобы подчеркнуть их родство, приведем два наиболее типичных примера:

$$CH_3CH_2O{-}C_6H_4{-}NH_2 + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[H_2O]{NaOH} CH_3CH_2O{-}C_6H_4{-}NHCOCH_3\ ;$$

(90%)
фенацетин
(жаропонижающее средство)

$$\begin{matrix} CH_2C{=}O \\ | \quad\ \ \ O \\ CH_2C{=}O \end{matrix} + CH_3OH \longrightarrow \begin{matrix} CH_2COOCH_3 \\ | \\ CH_2COOH \end{matrix}\ (95\%).$$

18.7. КЕТЕНЫ

Уксусной кислоте формально отвечают два ангидрида: уксусный ангидрид $(CH_3CO)_2O$ и продукт формальной дегидратации уксусной кислоты — кетен $CH_2{=}C{=}O$. Кетен можно рассматривать как кислородный аналог аллена $CH_2{=}C{=}CH_2$ (гл. 7, ч. 2).

Кетен получают в промышленном масштабе пиролизом ацетона при 700°С:

$$CH_3C(=O)CH_3 \xrightarrow{700°C} CH_4 + CH_2{=}C{=}O \ .$$

Общие методы получения гомологов кетенов (альдокетенов $RCH{=}C{=}O$ и кетокетенов $R_2C{=}C{=}O$) основаны на дегидрогалогенировании ацилгалогенидов или дегалогенировании 2-галоалканоилгалогенидов:

$$RCH_2C(=O)Cl \xrightarrow[C_6H_6 \text{ или эфир}]{N(CH_2CH_3)_3;\ t°} RCH{=}C{=}O + \overset{\oplus}{N}H(CH_2CH_3)_3\overset{\ominus}{Cl} \ ;$$

$$R{-}C(R)(Br){-}C(=O)Br \xrightarrow[C_6H_6 \text{ или эфир}]{Zn} R{-}C(R){=}C{=}O + ZnBr_2 .$$

Кетены относятся к исключительно реакционноспособным карбонильным соединениям, содержащим электрофильный карбонильный углеродный атом. Они энергично взаимодействуют с водой, спиртами, тиолами, аминами и другими нуклеофильными агентами:

$$CH_2{=}C{=}O + HOH \xrightarrow{H^+} CH_3C(=O)OH \ ;$$

$$CH_2{=}C{=}O + ROH \xrightarrow{H^+} CH_3COOR;$$

$$CH_2{=}C{=}O + R_2NH \xrightarrow[\text{эфир}]{} CH_3C(=O)NR_2 \ ;$$

$$CH_2{=}C{=}O + RSH \xrightarrow[C_6H_6]{H^+} CH_3C(=O)SR \ .$$

Уксусный ангидрид получают в промышленности при взаимодействии кетена с уксусной кислотой:

$$CH_2{=}C{=}O + CH_3C(=O)OH \longrightarrow (CH_3CO)_2O .$$

При взаимодействии кетена с муравьиной кислотой образуется стойкий смешанный ангидрид, который используют для введения формильной группы в спирты, тиолы и амины:

$$CH_2{=}C{=}O + HC(=O)OH \longrightarrow \underset{\text{смешанный ангидрид}}{CH_3C(=O){-}O{-}C(=O)H};$$

$$CH_3C(=O){-}O{-}C(=O)H + RNH_2 \xrightarrow{C_6H_6} RNHC(=O)H + CH_3COOH.$$

Кетен относительно стабилен только при низкой температуре, уже при −20°С он димеризуется с образованием дикетена:

$$CH_2{=}C{=}O + CH_2{=}C{=}O \longrightarrow \begin{array}{l} H_2C{=}C{-}CH_2 \\ \quad\;\; | \quad\;\; | \\ \quad\;\; O{-}C{=}O \end{array}$$

При взаимодействии дикетена со спиртами получаются эфиры ацетоуксусной кислоты.

$$\begin{array}{l} H_2C{=}C{-}CH_2 \\ \quad\;\; | \quad\;\; | \\ \quad\;\; O{-}C{=}O \end{array} + CH_3CH_2OH \xrightarrow[CH_3CH_2OH;\ 0\text{–}20°C]{N(CH_2CH_3)_3} CH_3C(=O){-}CH_2C(=O)OCH_2CH_3.$$

18.8. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

Сложные эфиры представляют самую важную группу производных карбоновых кислот. Они используются в самых разнообразных органических реакциях и кроме того, сложные эфиры распространены в качестве природных продуктов. По существу все растительные и животные жиры и воск почти целиком состоят из сложных эфиров глицерина. Многие таннины представляют собой сложную смесь эфиров галловой кислоты и глюкозы, а сложные эфиры ароматических кислот и многоатомных фенолов входят в состав лишайников. Многие биологически активные вещества также содержат сложноэфирную группу.

Синтетические полиэфиры — полиэтиленгликольтерефталат, и поликарбонаты находят разнообразное применение в текстильной промышленности и для производства «небьющихся» стекол.

18.8.1. ПОЛУЧЕНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

18.8.1.a. ЭТЕРИФИКАЦИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Наиболее общим методом получения сложных эфиров является прямая этерификация карбоновых кислот спиртами:

$$R^1COOH + R^2OH \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} R^1C(=O)OR^2 + H_2O.$$

Существует огромное число разновидностей прямой этерификации карбоновых кислот, отличающихся друг от друга некоторыми характерными деталями. Одним из старых и распространенных методов остается этерификация по Э. Фишеру (1895 г.). Смесь карбоновой кислоты и большого избытка безводного спирта, содержащего хлористый водород, серную или *п*-толуолсульфокислоту, выдерживают в течение нескольких часов при 70–80°С. Избыток спирта смещает равновесие в сторону образования сложного эфира. Метод Фишера применяется для получения сложных эфиров метилового, этилового и других низших спиртов. В других случаях эффективна модификация этого метода, где в качестве растворителя используют бензол или толуол с азеотропной отгонкой воды в приборе Дина–Старка. Катализатором в этом случае служит эфират трехфтористого бора, *п*-толуолсульфокислота или различные сильнокислые катионообменные смолы. Воду можно также связывать с помощью молекулярных сит — цеолитов 3 Å и 4 Å. Прямая этерификация карбоновых кислот дает наилучшие результаты в случае первичных спиртов, выход сложного эфира сильно снижается для вторичных спиртов, а для получения сложных эфиров третичных спиртов этот метод практически совершенно непригоден. Сложные эфиры вторичных и третичных спиртов следует получать ацилированием этих спиртов с помощью ацилгалогенидов или ангидридов в присутствии третичного амина — пиридина, 4-диалкиламинопиридина, N,N-диметиланилина, описанным в предыдущем разделе этой главы. В особо важных случаях для этерификации спиртов целесообразно использовать описанные выше смешанные ангидриды карбоновых кислот с трифторуксусной кислотой или хлоругольным эфиром в очень мягких условиях при –20°С. Для иллюстрации приведем некоторые типичные примеры этерификации:

$$CH_3(CH_2)_7COOH + CH_3OH \xrightarrow[CH_3OH]{\text{цеолит } 3\ \text{Å};\ H_2SO_4} CH_3(CH_2)_7COOCH_3 \ (96\%);$$

$$C_6H_5CH(OH)COOH + CH_3CH_2OH \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{HCl} C_6H_5CH(OH)COOCH_2CH_3 \ (85\%);$$

$$HOOC(CH_2)_4COOH + 2CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{бензол}]{80^\circ C}$$

$$\longrightarrow CH_3CH_2OOC(CH_2)_4COOCH_2CH_3 \ (95\%);$$

$$NC{-}CH_2C(=O)Cl + (CH_3)_3COH \xrightarrow[\text{эфир}]{C_6H_5N(CH_3)_2} NC{-}CH_2COOC(CH_3)_3 \ (72\%);$$

$$CH_3(CH_2)_5COOH + CH_3OH \xrightarrow{CH_3OH \cdot BF_3} CH_3(CH_2)_5COOCH_3 \ (93\%).$$

Циклические сложные эфиры называются лактонами. Они получаются при внутримолекулярной этерификации оксикислот. Особенно легко получаются пяти- и шестизвенные γ- и δ-лактоны при циклизации γ- и δ-оксикислот в кислой среде:

$$CH_3CH(OH)CH_2CH_2COOH \xrightarrow{H_2SO_4} \gamma\text{-валеролактон (5-метилоксолан-2-он, } CH_3\text{) } (95\%).$$

18.8.1.6. РЕАКЦИИ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ

Сложные эфиры могут быть получены с помощью переэтерификации, катализируемой кислотами или основаниями. Смесь сложного эфира и большого избытка спирта нагревают в присутствии кислотного или основного катализатора:

$$R^1COOR^2 + R^3OH \xrightarrow{H_2SO_4} R^1COOR^3 + R^2OH.$$

Реакция имеет практическое значение только в том случае, когда оба сложных эфира можно легко разделить перегонкой. Этот метод особенно полезен для получения метиловых и этиловых эфиров высших карбоновых кислот при переэтерификации жиров, а также для синтеза сложных эфиров третичных спиртов:

$$\begin{array}{l} CH_2OOC{-}C_{11}H_{23} \\ | \\ CHOOC{-}C_{11}H_{23} \\ | \\ CH_2OOC{-}C_{11}H_{23} \end{array} + CH_3OH \xrightarrow{H_2SO_4} C_{11}H_{23}COOCH_3 + \begin{array}{l} CH_2{-}OH \\ | \\ CH{-}OH \\ | \\ CH_2{-}OH \end{array};$$

$$RCOOCH_3 + (CH_3)_3COH \xrightarrow[\text{бензол}]{(CH_3)_3COK} RCOOC(CH_3)_3 + CH_3OH.$$

Исключительно удобный путь синтеза сложных эфиров в нейтральных условиях состоит в этерификации карбоновых кислот с помощью *орто*-муравьиного эфира или диэтилацеталя диметилформамида:

$$2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2{-}COOH + HC(OCH_2CH_3)_3 \xrightarrow[\text{толуол}]{110^\circ C}$$

$$\longrightarrow 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2{-}COOCH_2CH_3 + HCOOCH_2CH_3;\quad (63\%)$$

$$C_6H_5COOH + (CH_3)_2N{-}CH(OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[80^\circ C]{\text{бензол}}$$

$$\longrightarrow \underset{(90\%)}{C_6H_5COOCH_2CH_3} + CH_3CH_2OH + HCON(CH_3)_2.$$

Синтетические возможности этого метода ограничиваются только доступностью исходных реагентов, поэтому практически он применим только для получения метиловых и этиловых эфиров.

18.8.1.в. АЛКИЛИРОВАНИЕ КАРБОКСИЛАТ-ИОНОВ

Нуклеофильное S_N2 -замещение галогена в первичных и вторичных алкилгалогенидах под действием карбоксилат-иона в качестве нуклеофильного реагента широко используется сейчас для получения сложных эфиров. Ранее эта обычная реакция бимолекулярного нуклеофильного замещения имела крайне ограниченную область применения из-за низкого выхода сложных эфиров в протонных растворителях (вода, спирты), где карбоксилат-ион сильно сольватирован с помощью водородной связи и поэтому обладает низкой реакционной способностью. Метод межфазного катализа (см. гл. 9, ч. 2) позволяет устранить этот недостаток за счет растворимости тетраалкиламмониевых солей карбоновых кислот в полярных и малополярных апротонных растворителях, и в настоящее время этот способ часто применяется для получения сложных эфиров самых разнообразных, в том числе и пространственно затрудненных кислот, где он особенно полезен. В качестве катализаторов межфазного переноса целесообразно использовать 18-краун-6-полиэфир:

$$CH_3CH_2COONa + \textit{н}\text{-}CH_3(CH_2)_3Cl \xrightarrow[\textit{н}\text{-}C_4H_9\overset{\oplus}{N}(CH_2CH_3)_3\overset{\ominus}{Cl};\ NaI;\ 20^\circ C]{\text{ацетон или ацетонитрил}} \underset{(87\%)}{CH_3CH_2COO(CH_2)_3CH_3};$$

$$(CH_3)_3CCOOK + BrCH_2COC_6H_5 \xrightarrow[\text{18-краун-6}]{\text{бензол}} \underset{(95\%)}{(CH_3)_3CCOOCH_2COC_6H_5};$$

$$BrCH_2(CH_2)_9COOK \xrightarrow[100^\circ C]{\text{ДМСО}} \underset{(89\%)}{\text{(макроциклический лактон)}}.$$

18.8.1.г. АЛКОГОЛИЗ НИТРИЛОВ

Катализируемый кислотами алкоголиз нитрилов является хорошим и легко доступным способом создания сложноэфирной группы. Обычно из нитрила и сухого газообразного хлористого водорода в эфире после добавления спирта получается гидрохло-

рид имидоэфира, который выделяют в индивидуальном виде, а затем после гидролиза превращают в эфир:

$$RC\equiv N + 2HCl \xrightarrow{\text{эфир}} \left[\underset{\displaystyle Cl}{RC}=\overset{\oplus}{N}H_2\overset{\ominus}{Cl} \right] \xrightarrow[\text{эфир}]{CH_3CH_2OH}$$

$$\longrightarrow \underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{RC}=\overset{\oplus}{N}H_2\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{H_2O;\ 20°C} RCOOCH_2CH_3\ ;$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}CN \xrightarrow[2)\ CH_3CH_2OH]{1)\ HCl;\ \text{эфир}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}-C(=\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus})OCH_2CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}-COOCH_2CH_3\ .\quad (50–60\%)$$

18.8.1.д. МЕТИЛИРОВАНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ДИАЗОМЕТАНОМ

Лучшим, но и самым дорогостоящим методом получения метиловых эфиров, является открытая Г. Пехманом в 1894 г. этерификация карбоновых кислот диазометаном:

$$RCOOH + CH_2=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} \xrightarrow[-10–0°C]{\text{эфир}} RCOOCH_3 + N_2\ .$$

Метиловый эфир образуется в исключительно мягких условиях практически с количественным выходом:

$$\text{хризантемовая кислота (HOOC–циклопропан: } C(CH_3)_2\text{, H, H, }CH=C(CH_3)_2) \xrightarrow[\text{эфир; }0°C]{CH_2N_2} CH_3OOC\text{–циклопропан (}H_3C,\ CH_3,\ H,\ H,\ CH=C(CH_3)_2) + N_2\ ;$$

хризантемовая кислота

(87%)

$$\text{пирослизевая кислота (фуран-2-COOH)} \xrightarrow[\text{эфир; 0°C}]{CH_2N_2} \text{фуран-2-}COOCH_3\ (91\%) + N_2\ ;$$

$$CH_3{-}C{\equiv}C{-}COOH + CH_2N_2 \xrightarrow{\text{эфир; 0°C}} CH_3{-}C{\equiv}C{-}COOCH_3 + N_2\ .$$
(80%)

18.8.1.е. АЛКОКСИКАРБОНИЛИРОВАНИЕ АЛКИЛГАЛОГЕНИДОВ И ВИНИЛГАЛОГЕНИДОВ

Современные методы синтеза сложных эфиров основаны на широком использовании гомогенного металлокомплексного катализа, где исходными соединениями являются алкилгалогениды, винилгалогениды и арилгалогениды. Винил- и арилгалогениды вступают в реакцию с тетракарбонилом никеля и метанолом в присутствии метилата натрия, образуя метиловые эфиры с вполне удовлетворительным выходом:

$$(H_5C_6)HC{=}CH(Br) \xrightarrow[CH_3OH;\ 25°C]{Ni(CO)_4;\ CH_3ONa} (H_5C_6)HC{=}CH(COOCH_3)\ .$$
(78%)

Для алкилгалогенидов можно использовать ту же самую каталитическую систему, но в качестве основания более эффективен трет-бутилат калия:

$$RI \xrightarrow[(CH_3)_3COH;\ 50°C]{Ni(CO)_4;\ (CH_3)_3COK} RCOOC(CH_3)_3.$$

Алкоксикарбонилирование арил- , винил- и бензилгалогенидов катализируется также и фосфиновыми комплексами Pd(II) в присутствии третичного амина:

$$CH_2{=}CHBr + CO + ROH \xrightarrow[100°C]{R_3N;\ Pd[P(C_6H_5)_3]_2Cl_2} CH_2{=}CHCOOR\ .$$

18.8.2. ГИДРОЛИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Гидролиз сложных эфиров катализируется как кислотами, так и основаниями. Кислотный гидролиз сложных эфиров проводят обычно при нагревании с соляной или серной кислотой в водной или водно-спиртовой среде. В органическом синтезе кислотный гидролиз сложных эфиров чаще всего применяется для моно- и диалкилзамещенных малоновых эфиров (гл. 17). Моно- и дизамещенные производные малонового эфира при кипячении с концентрированной соляной кислотой подвергается гидролизу с последующим декарбоксилированием:

$$(CH_3)_2CH{-}CH(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[115^\circ C]{\text{конц. HCl}} \underset{(75\%)}{(CH_3)_2CHCH_2COOH} + CH_3CH_2OH.$$

Для гидролиза, катализируемого основанием, обычно используют водный или водно-спиртовый раствор NaOH или KOH. Наилучшие результаты достигаются при применении тонкой суспензии гидроксида калия в ДМСО, содержащем небольшое количество воды:

$$CH_3(CH_2)_8\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}COOCH_3 + KOH \xrightarrow{\text{спирт-вода (9:1); } 80^\circ C} \underset{(70{-}80\%)}{CH_3(CH_2)_8\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}COOK};$$

$$\text{м-}NO_2C_6H_4COOCH_2CH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 100^\circ C]{NaOH} \text{м-}NO_2C_6H_4COONa\ (90{-}96\%).$$

$$[(CH_3)_2CH]_3CCOOCH_3 \xrightarrow[\text{ДМСО}{-}H_2O;\ 100^\circ C]{KOH} [(CH_3)_2CH]_3CCOOK\ (73\%).$$

Последний способ предпочтителен для омыления сложных эфиров пространственно-затрудненных кислот; другой модификацией этого метода является щелочной гидролиз пространственно затрудненных сложных эфиров в присутствии 18-краун-6-полиэфира:

$$H_3C-C_6H_2(CH_3)_2-COOC(CH_3)_3 + KOH \xrightarrow[\text{спирт-вода; 100°C}]{\text{18-краун-6}} H_3C-C_6H_2(CH_3)_2-COOK \quad (80\%).$$

Для препаративных целей гидролиз, катализируемый основанием, имеет ряд очевидных преимуществ по сравнению с кислотным гидролизом. Скорость основного гидролиза сложных эфиров, как правило, в тысячу раз выше, чем при кислотном катализе. Гидролиз в кислой среде является обратимым процессом, в отличие от гидролиза в присутствии основания, который необратим.

18.8.2.а. МЕХАНИЗМЫ ГИДРОЛИЗА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Гидролиз сложных эфиров чистой водой в большинстве случаев обратимая реакция, приводящая к равновесной смеси карбоновой кислоты и исходного сложного эфира:

$$R-C(=O)-O-R^1 + H_2O \rightleftharpoons R-C(=O)-OH + R^1OH.$$

Эта реакция в кислой и щелочной средах сильно ускоряется, что связано с кислотно-основным катализом (гл. 3, ч. 1).

Согласно К. Ингольду, механизмы гидролиза сложных эфиров классифицируются по следующим критериям:

(1) тип катализа: кислотный (символ А) или основной (символ В);

(2) тип расщепления, показывающий, какая из двух σ-связей С—О в сложном эфире расщепляется в результате реакции — ацил-кислород (индекс АС) или алкил-кислород (индекс AL),

R—CO ⟆ OR′ HO ⟆ H	R—COO ⟆ R′ H ⟆ OH
ацил-кислородное расщепление (АС)	алкил-кислородное расщепление (AL)

(3) молекулярность реакции (1 или 2).

Из этих трех критериев можно составить восемь различных комбинаций, которые приведены на схеме 18.1.

Схема 18.1

Классификация механизмов гидролиза сложных эфиров по Ингольду

$$A_{AC}2:\ R{-}\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\overset{\|}{C}}{-}OR^1 \underset{}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} R{-}\underset{\underset{\oplus}{O}H_2}{\overset{OH}{C}}{-}OR^1 \rightleftharpoons R{-}\underset{OH}{\overset{OH}{C}}{-}\overset{\oplus}{O}HR^1 \overset{-R'OH}{\rightleftharpoons} R{-}\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\overset{\|}{C}}{-}OH$$

$$B_{AC}2:\ R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OR^1 \xrightarrow{OH^\ominus} R{-}\underset{OH}{\overset{O^\ominus}{C}}{-}OR^1 \xrightarrow{-R^1O^\ominus} RCOOH \rightarrow RCOO^\ominus$$

Это наиболее часто встречающиеся механизмы. Щелочное омыление практически всегда относится к типу $B_{AC}2$. Кислотный гидролиз (а также этерификация) в большинстве случаев имеет механизм $A_{AC}2$:

$$A_{AC}1:\ RCO{-}\overset{\oplus}{O}HR^1 \underset{-R^1OH}{\rightleftharpoons} RCO^\oplus \overset{H_2O}{\rightleftharpoons} RCO{-}\overset{\oplus}{O}H_2 \rightleftharpoons RCOOH;$$

$$B_{AC}1:\ RCO{-}OR^1 \xrightarrow{-R^1O^\ominus} RCO^\oplus \xrightarrow{OH^\ominus} RCOOH \rightarrow RCOO^\ominus.$$

Механизм $A_{AC}1$ обычно наблюдается только в сильнокислых растворах (например, в конц. H_2SO_4), и особенно часто для эфиров пространственно затрудненных ароматических кислот.

Механизм $B_{AC}1$ пока неизвестен.

$$A_{AL}2:\ R{-}\underset{\overset{\oplus}{O}H}{\overset{}{\underset{\|}{C}}}{-}O{-}R^1 \xleftarrow{} H_2\ddot{O} \quad \rightleftharpoons RCOOH + R^1{-}\overset{\oplus}{O}H_2;$$

$$B_{AL}2:\ R{-}COO{-}R^1 \leftarrow HO^\ominus \longrightarrow RCO_2^\ominus + R^1OH.$$

Механизм $B_{AL}2$ найден только в случае исключительно сильного пространственно экранированных ацильных групп и нейтрального гидролиза β-лактонов. Механизм $A_{AL}2$ пока неизвестен.

$$A_{AL}1:\ R^1{-}\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}R \rightleftharpoons R^1COOH + R^\oplus;\quad R^\oplus + H_2O \rightleftharpoons R{-}\overset{\oplus}{O}H_2;$$

$$B_{AL}1:\quad R^1COO{-}R \rightleftharpoons R^1COO^{\ominus} + R^{\oplus} \xrightarrow{H_2O} R^1COOH + ROH\,.$$

По механизму $A_{AL}1$ обычно реагируют третично-алкильные сложные эфиры в нейтральной или кислой среде. Эти же субстраты в подобных условиях могут реагировать по механизму $B_{AL}1$, однако при переходе в чуть более щелочную среду механизм $B_{AL}1$ сейчас же сменяется на механизм $B_{AC}2$.

Как видно из схемы 18.1, реакции, катализируемые кислотами, обратимы, и из принципа микроскопической обратимости (гл. 2) следует, что и катализируемая кислотами этерификация тоже протекает по подобным механизмам. Однако при катализе основаниями равновесие сдвинуто в сторону гидролиза (омыления), поскольку равновесие сдвигается вследствие ионизации карбоновой кислоты. Согласно приведенной схеме, в случае механизма $A_{AC}1$ группы COOR и COOH протонируются по алкоксильному или гидроксильному атому кислорода. Вообще говоря, с точки зрения термодинамики более выгодно протонирование карбонильного кислорода, группы C=O, так как в этом случае положительный заряд может делокализоваться между обоими атомами кислорода:

$$R{-}C({=}\overset{\oplus}{O}H)(OR^1) \longleftrightarrow R{-}C(OH)({=}\underset{\oplus}{O}R^1)\,.$$

Тем не менее, в небольших количествах в растворе содержится и таутомерный катион — необходимый интермедиат в механизме $A_{AC}1$. Оба B1-механизма (из которых $B_{AC}1$ неизвестен) на самом деле вовсе не каталитические, ибо в начале происходит диссоциация нейтрального эфира.

Из восьми ингольдовских механизмов экспериментально доказаны лишь шесть.

18.8.2.6. МЕХАНИЗМЫ $A_{AC}2$ И $B_{AC}2$

Подавляющее большинство сложных эфиров предпочитает гидролизоваться по механизму $A_{AC}2$ или $B_{AC}2$. В основных чертах механизм таких реакций хорошо исследован, хотя все же остаются некоторые неясности в тонкостях катализа.

Получены веские доказательства в пользу ацил-кислородного расщепления. Так, гидролиз сложных эфиров с использованием $H_2{}^{18}O$ в основном приводит к меченой карбоновой кислоте и

немеченому спирту (М. Поляньи), а гидролиз этилпропионата, меченного изотопом ^{18}O по эфирному кислороду, — наоборот, к немеченой кислоте и меченому спирту (Д.Н. Курсанов):

$$C_2H_5-C(=O)-{}^{18}OC_2H_5 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} C_2H_5COO^{\ominus}Na^{\oplus} + C_2H_5{}^{18}OH\ .$$

Гидролиз сложных эфиров оптически активных спиртов дает спирты, в которых стереохимическая конфигурация сохраняется. Сложные эфиры аллиловых и неопентилового спирта при гидролизе не перегруппировываются. Эти факты ясно говорят о том, что связь алкил-кислород в этих реакциях не затрагивается.

В качестве промежуточных продуктов в реакциях $A_{AC}2$ и $B_{AC}2$ образуются тетраэдрические соединения, имеющие положительный или отрицательный заряд (см. схему 18.1). Двухстадийный механизм с дискретным интермедиатом доказан изучением изотопного обмена ^{18}O (М. Бендер, 1951), в ходе которого было установлено, что при гидролизе алкилбензоатов в $H_2{}^{18}O$ определенное содержание радиоактивного кислорода обнаруживается в непрореагировавшем сложном эфире. Это означает, что для щелочного катализа, например, необходимо предположить следующую схему обмена:

$$Ph-C(=O)-OR + {}^{18}OH^{\ominus} \rightleftharpoons Ph-C(O^{\ominus})({}^{18}OH)-OR \rightarrow PhCOO^{\ominus} + ROH$$

$$Ph-C(O^{\ominus})({}^{18}OH)-OR \rightleftharpoons Ph-C(OH)({}^{18}O^{\ominus})-OR$$

$$Ph-C(={}^{18}O)-OR + OH^{\ominus} \rightleftharpoons Ph-C(OH)({}^{18}O^{\ominus})-OR \rightarrow PhCOO^{\ominus} + ROH$$

Ключевой стадией является перенос протона между двумя изотопически различными тетраэдрическими интермедиатами. Хотя это и быстрый процесс, он не мог бы осуществляться, если бы тетраэдрический анион был не интермедиатом, а переходным состоянием с бесконечно малым временем существования.

Гидролиз по механизму $B_{AC}2$ в заметной степени ускоряется электроноакцепторными заместителями в кислотной части эфира, стабилизирующими отрицательный заряд в интермедиате. Так, скорость омыления эфиров замещенных бензойных кислот подчиняется уравнению Гаммета ($\rho = 2{,}5$). С другой стороны, скорость

$A_{AC}2$-гидролиза практически не зависит от природы заместителя; это связано с тем, что, например, электронодонорные группы увеличивают степень протонирования эфира, но в то же время замедляют нуклеофильную атаку. Аналогично, заместители в арильной группе феноловых эфиров алифатических кислот гораздо сильнее влияют на щелочной гидролиз ($\rho \approx 1{,}2$), чем на кислотный ($\rho \approx -0{,}2$).

18.8.2.в. AL-МЕХАНИЗМЫ

Гидролиз по любому из AL-механизмов по существу представляет собой нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода, в котором уходящей группой является или карбоксилат-анион (B_{AL}), или нейтральная молекула карбоновой кислоты (A_{AL}).

Мономолекулярные реакции такого типа обычно характерны для *трет*-алкиловых эфиров и аналогичных им субстратов, которые могут диссоциировать с образованием относительно стабильных карбокатионов. В водных растворах кислот это совершенно нормальный путь реакции. Стадия диссоциации протонированного *трет*-алкилового эфира, хотя и является лимитирующей скорость, но идет очень быстро. Например, скорость гидролиза *трет*-бутилацетата в 20%-й H_2SO_4 так велика, что ее нельзя измерить, несмотря на то, что исходный эфир в такой среде протонирован в очень слабой степени.

Сложные эфиры уксусной кислоты и оптически активных третичных спиртов гидролизуются в щелочном растворе с сохранением конфигурации по двухстадийному механизму $B_{AC}2$, но в разбавленной кислоте получаются сильно рацемизованные спирты в соответствии с механизмом $A_{AL}1$:

$$(CH_3)_2CH(CH_2)_3-\overset{CH_3}{\underset{C_2H_5}{\overset{|}{\underset{|}{C^*}}}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \begin{cases} \xrightarrow{OH^{\ominus}} (CH_3)_2CH(CH_2)_3-\overset{CH_3}{\underset{C_2H_5}{\overset{|}{\underset{|}{C^*}}}}-OH \quad \text{(сохранение)} \\ \xrightarrow{H^{\oplus}} ROH \quad \text{(рацемизация)} \end{cases}$$

Если проводить гидролиз *трет*-бутилацетата в 0,01 М растворе HCl в $H_2{}^{18}O$, то основная часть метки обнаруживается в *трет*-бутаноле. Однако частично метку можно обнаружить и в уксусной кислоте. Это означает, что параллельно осуществляются механизмы $A_{AL}1$ и $A_{AC}2$:

$$CH_3C(=O)O{-}Bu\text{-}t + H_2^{18}O \xrightarrow{H^+} \begin{cases} \xrightarrow{A_{AL}1} CH_3COOH + t\text{-}Bu^{18}OH \\ \xrightarrow{A_{AC}2} CH_3CO^{18}OH + t\text{-}BuOH \end{cases}$$

Тритиловые (трифенилметиловые) эфиры карбоновых кислот частично ионизированы даже в нейтральных растворах:

$$R{-}C(=O){-}O{-}C(Ph)_3 \xrightleftharpoons{pH\ 7} RCOO^{\ominus} + Ph_3C^{\oplus}.$$

В случае бензгидриловых (дифенилметиловых) эфиров баланс механизмов такой же тонкий, как для *трет*-бутилацетата. Механизм $A_{AL}1$ преобладает при высоких температурах, в более кислых растворах или если в бензгидрильной группе имеются электронодонорные заместители. Баланс сдвигается в сторону механизма $A_{AC}2$ при более низких температурах, в слабокислых растворах. Первичные бензиловые эфиры $RCOOCH_2C_6H_5$ даже в очень сильной кислоте расщепляются по механизму $A_{AC}2$.

Механизм $B_{AL}1$ (вопреки обозначению, это некатализируемые реакции) встречается значительно реже, чем $A_{AL}1$. Примером является гидролиз *трет*-бутилтрифторацетата:

$$CF_3COOBu\text{-}t \xrightleftharpoons{\text{медленно}} (CH_3)_3C^{\oplus} + CF_3COO^{\ominus} \xrightarrow[\text{быстро}]{H_2O} (CH_3)_3COH.$$

В щелочной среде механизм $B_{AL}1$ меняется на $B_{AC}2$.

Бимолекулярные механизмы типа AL чрезвычайно редки. Механизм $A_{AL}2$ вообще неизвестен, а $B_{AL}2$ найден лишь на специфических примерах. Поскольку карбонильный атом углерода значительно жестче (как кислота Льюиса), чем алкоксильный углерод, гидроксильный ион (жесткое основание) предпочитает атаковать по карбонильной группе. Ситуацию можно изменить, создав стерические препятствия атаке по карбонильному углероду.

Так, метиловый эфир 2,4,6-три-*трет*-бутилбензойной кислоты в щелочном водном метаноле гидролизуется (очень медленно) по механизму $B_{AL}2$, однако менее пространственно затрудненный эфир 2,4,6-триметилбензойной кислоты гидролизуется по обычному $B_{AC}2$-механизму:

$$(CH_3)_3C{-}C_6H_2(C(CH_3)_3)_2{-}C(=O){-}O{-}CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{B_{AL}2} (CH_3)_3C{-}C_6H_2(C(CH_3)_3)_2{-}COO^{\ominus} + CH_3{-}OH\ .$$

По механизму $B_{AL}2$ гидролизуются также очень напряженные β-лактоны, содержащие четырехчленный цикл. Эта реакция идет в нейтральной среде. Механизм подтверждается опытами с ^{18}O, а также инверсией конфигурации у алкильного атома углерода:

$$H_2{}^{18}\ddot{O} + \text{(β-бутиролактон, } H_3C, H) \longrightarrow H_3C(H)C(H^{18}O)CH_2COOH\ .$$

В кислых же растворах может происходить протонирование алкоксидного кислорода, а затем раскрываться цикл путем ацил-кислородного расщепления (механизм $A_{AC}1$):

$$\text{(протонированный β-лактон, } H_3C, H, \overset{\oplus}{O}H) \xrightarrow{H_2{}^{18}O} H{-}C(OH)(CH_3){-}CH_2{-}CO^{18}OH\ .$$

18.8.2.г. МЕХАНИЗМ $A_{AC}1$

Некаталитическая диссоциация сложного эфира на катион ацилия и алкоксидный анион ($RCOOR \rightleftarrows RCO^{\oplus} + RO^{-}$) ($B_{AC}1$) неизвестна, но в кислых растворах, когда образуется некоторое количество эфира, протонированного по алкоксидному кислороду, подобный процесс, ведущий к катиону ацилия и спирту, возможен. Как показали криоскопические исследования, в растворах в 100%-й серной кислоте 2,4,6-триметилбензойная кислота дает четыре частицы, а ее метиловый эфир — пять частиц:

$$ArCOOH + 2H_2SO_4 \longrightarrow ArCO^{\oplus} + H_3O^{\oplus} + 2HSO_4^{\ominus}\ ;$$

$$ArCOOCH_3 + 3H_2SO_4 \longrightarrow ArCO^{\oplus} + H_3O^{\oplus} + CH_3HSO_4 + 2HSO_4^{\ominus}\ .$$

Экспериментально гидролиз проводят следующим образом: сначала эфир растворяют в концентрированной H_2SO_4, а затем быстро выливают в воду. Аналогично ведут и этерификацию: кислоту растворяют в концентрированной H_2SO_4 и быстро выливают в спирт. Применение метки ^{18}O подтверждает, что в реакции расщепляется связь ацил-кислород. Значение энтропии активации ($\Delta S^{\neq} = +17$ кал · K^{-1} × $моль^{-1}$) согласуется с диссоциативным механизмом.

18.8.3. КАТАЛИЗ ГИДРОЛИЗА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

18.8.3.а. ОБЩИЙ ОСНОВНОЙ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ

Как уже отмечалось выше, реакцию омыления $B_{AC}2$ в строгом смысле слова нельзя считать каталитической, так как гидроксильный ион ведет себя как нуклеофил, а не как основание. Истинный катализ основаниями наблюдается при проведении гидролиза в условиях, когда среда близка к нейтральной. Гидролиз сложных эфиров в нейтральной среде — довольно общая реакция и катализируется самыми разными основаниями. В таких условиях возможна реализация двух типов катализа: общеосновного и нуклеофильного (гл. 3, ч. 1). При общем основном катализе основание способствует атаке молекулы воды на сложный эфир:

$$\ddot{B} + H_2O + RC(=O)OR^1 \rightleftharpoons BH^{\oplus} + HO{-}C(R)(OR^1){-}O^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RCOOH + OR^{1\ominus}$$

При нуклеофильном катализе вначале происходит атака нуклеофила на молекулу сложного эфира, что приводит к реакционноспособному интермедиату RCONu, который затем быстро гидролизуется водой:

$$Nu^{\ominus} + R{-}CO{-}OR^1 \xrightleftharpoons{\text{медленно}} R{-}CO{-}Nu + R^1O^{\ominus}.$$

$$R{-}CO{-}Nu \xrightarrow[\text{быстро}]{+ H_2O} RCOOH + NuH$$

В щелочной среде ни один из этих каталитических путей не способен конкурировать с реакцией гидроксильного иона. Общий

основной и нуклеофильный катализ может наблюдаться лишь в почти нейтральной среде, где обычные эфиры реагируют очень медленно, поэтому для исследования выбирают более реакционноспособные субстраты, в частности эфиры фенолов или галогенуксусных кислот. Обычно нуклеофильный катализ наблюдался только для эфиров фенолов.

Хотя общий основной и нуклеофильный катализ имеют одинаковые кинетические характеристики (обе первого порядка по эфиру и по катализатору), их можно легко различить. Для общего основного катализа применимо каталитическое уравнение Бренстеда (гл. 3, ч. 1). Например, для гидролиза этилдихлорацетата наблюдается хорошая линейная корреляция ($\beta = 0{,}47$) логарифма константы скорости с pK_a оснований различных типов, включая анилин, пиридины, карбоксилат-ион, анион HPO_4^{2-}. Очень важно заметить, что в реакции, катализируемой анилином, не образуется дихлорацетанилид, который должен получаться при нуклеофильном катализе, так как он не гидролизуется в данных мягких условиях. Скорость реакции в чистой воде укладывается в бренстедовскую корреляцию на ту же самую прямую линию ($pK_a\,(H_3O^+) = -1{,}75$); это означает, что одна молекула воды действует как основание — катализатор, облегчая реакцию второй молекулы:

$$H_2\ddot{O} + H_2O + R(R^1O)C{=}O \rightleftharpoons H_3O^{\oplus} + HO{-}C(R)(OR^1){-}O^{\ominus}.$$

С другой стороны, при нуклеофильном катализе бренстедовской зависимости между скоростью и pK_a не наблюдается. Так, если в реакции гидролиза этилдихлорацетата анион фосфата ($pK_a\,(H_2PO_4^-) = 7{,}2$) и имидазол ($pK_a$ $BH^{\oplus}) = 7{,}0$) почти одинаково эффективные катализаторы, то при гидролизе *п*-нитрофенилацетата имидазол в 5000 раз эффективнее HPO_4^{2-}:

$$\text{имидазол} + H_2O + CHCl_2{-}C(=O)OC_2H_5 \longrightarrow CHCl_2{-}C(O^{\ominus})(OH){-}OC_2H_5 \;(+\;\text{имидазолий } {\overset{\oplus}{N}}H) \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CHCl_2COOH + OC_2H_5^{\ominus}.$$

$$H_3C-C(=O)-O-C_6H_4-NO_2 + \text{имидазол (B)} \rightleftharpoons H_3C-C(=O)-\overset{\oplus}{N}\text{(имидазолий)} \quad {}^{\ominus}O-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow[\text{быстро}]{H_2O}$$

$$\longrightarrow CH_3COOH + BH^{\oplus}$$

При нуклеофильном катализе проявляется α-эффект (гл. 9, ч. 2). Так, гидропероксид-ион HOO^- как катализатор гидролиза арилацетатов в 400 раз более эффективен, чем OH^-, несмотря на то, что pK_a (H_2O) = 15,7, а pK_a (H_2O_2) — только 11,6.

Иногда при нуклеофильном катализе можно обнаружить интермедиат RCO—B. Подобный интермедиат найден при катализе имидазолом гидролиза *n*-нитрофенилацетата. При гидролизе 2,4-динитрофенилбензоата, катализируемом меченным изотопом ^{18}O ацетат-ионом, вначале образуется смешанный ангидрид бензойной и уксусной кислот и, поскольку при его гидролизе ацетильная группа более склонна реагировать с водой, чем бензоильная, определенная часть метки ^{18}O обнаруживается в бензойной кислоте:

$$CH_3C^{18}O_2^{\ominus} + C_6H_5-C(=O)-O-C_6H_3(NO_2)_2 \rightleftharpoons CH_3-C(={}^{18}O)-{}^{18}O-C(=O)-C_6H_5 + ArO^{\ominus}$$

$$\xrightarrow{:OH_2} CH_3C^{18}OOH + C_6H_5CO^{18}OH$$

Промежуточное образование ангидрида можно обнаружить также с помощью «ловушки», например анилина:

$$AcO^{\ominus} + AcOAr \underset{2}{\rightleftharpoons} Ac_2O + ArO^{\ominus}$$

$$Ac_2O \xrightarrow{C_6H_5NH_2} C_6H_5NHAc + AcOH$$

18.8.3.б. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАТАЛИЗ

Гидролиз аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в области pH от 3 до 8 идет значительно быстрее, чем гидролиз изомерного *n*-гидроксифенилацетата. Поскольку в аспирине pK_a кар-

боксильной группы имеет значение 3,4, можно считать, что эта группа в данном районе pH в значительной степени ионизирована. Тогда *орто*-карбоксилатная группа может оказывать внутримолекулярное каталитическое действие по типу или общего основного или нуклеофильного катализа.

Общий основной катализ

$$C_6H_4(CO_2^{\ominus})(O{-}C({=}O){-}CH_3) + H{-}O{-}H \rightleftharpoons C_6H_4(COOH)(O{-}C(OH)(O^{\ominus}){-}CH_3) \xrightarrow{(+H^{\oplus})} C_6H_4(COOH)(OH) + CH_3COOH\ .$$

Анион аспирина
Нуклеофильный катализ

$$C_6H_4(COO^{\ominus})(O{-}COCH_3) \rightleftharpoons C_6H_4(COOCOCH_3)(O^{\ominus}) \xrightarrow[(+H^{\oplus})]{H_2O} C_6H_4(COOH)(OH) + CH_3COOH$$

Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что при гидролизе аспирина осуществляется внутримолекулярный общий основной катализ.

В противоположность аспирину, при нейтральном гидролизе монофенилфталата наблюдается внутримолекулярный нуклеофильный катализ:

$$C_6H_4(COO^{\ominus})(COOC_6H_5) \rightleftharpoons C_6H_5O^{\ominus} + C_6H_4(CO)_2O \xrightarrow{H_2O} C_6H_4(COOH)(COOH)\ .$$

Внутримолекулярный катализ характерен для действия ферментов; благодаря ему под действием ферментов гидролиз сложных эфиров протекает в гораздо более мягких условиях, чем в лабораторной колбе. Пример внутримолекулярного ферментативного катализа реакции гидролиза химотрипсином приведен ранее в гл. 3 (ч. 1).

18.8.4. ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ

Раствор алкоголята натрия или калия в спирте можно использовать для переэтерификации, приводящей к образованию нового сложного эфира (см. предыдущий раздел этой главы):

$$RC(=O)OR^1 + R^2OH \xrightleftharpoons{R^2ONa;\ R^2OH} RC(=O)OR^2 + R^1OH.$$

Механизм этой реакции абсолютно аналогичен основному $B_{AC}2$ гидролизу сложных эфиров, единственное различие заключается в том, что переэтерификация представляет практическую ценность только в том случае (18.8.1.б.), когда R^1OH и R^2OH сильно различаются по значению pK_a, например, для превращения ариловых в алкиловые эфиры:

$$RC(=O)O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + CH_3OH \xrightarrow[CH_3OH]{CH_3ONa} RC(=O)OCH_3 + O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}ONa\ .$$

18.8.5. АМИНОЛИЗ

Аммиак, первичные и вторичные амины при взаимодействии со сложными эфирами образуют незамещенные или замещенные при азоте амиды. Эта реакция протекает в мягких условиях и приводит к высокому выходу амидов. Она особенно полезна тогда, когда ацилгалогениды или ангидриды труднодоступны, например при синтезе амидов оксикислот и аминокислот:

$$CH_3CH(OH)\text{-}COOCH_2CH_3 + NH_3 \xrightarrow[25^\circ C]{\text{вода-спирт;}} CH_3CH(OH)\text{-}C(=O)NH_2 + CH_3CH_2OH\ ;$$

(85%)

$$N{\equiv}C\text{-}CH_2COOCH_2CH_3 + NH_3 \xrightarrow[25^\circ C]{\text{вода;}} N{\equiv}C\text{-}CH_2C(=O)NH_2 + CH_3CH_2OH.$$

(86–88%)

Механизм этой реакции подобен другим процессам присоединения — отщепления у ацильного атома углерода:

$$R-C(=O)OR^1 + NH_3 \rightleftharpoons R-C(O^{\ominus})(NH_3^{\oplus})-OR^1 \rightleftharpoons R-C(O^{\ominus})(NH_2)-O^{\oplus}(R^1)H \longrightarrow R-C(=O)NH_2 + R^1OH.$$

Третичные амины — пиридин и имидазол — катализируют эту реакцию, а одной из лучших уходящих групп является *п*-нитрофеноксильная в эфирах *п*-нитрофенола.

18.8.6. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Сложные эфиры при взаимодействии с алюмогидридом лития легко восстанавливаются до первичных спиртов (гл. 11, ч. 3):

$$H_5C_2OOC-(CH_2)_4-COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4\ ;\ \text{эфир}} \underset{(90\%)}{HO(CH_2)_6OH} + CH_3CH_2OH.$$

Сложные эфиры менее реакционноспособны по отношению к алюмогидриду по сравнению с альдегидами. Поэтому с этим мощным восстановителем реакцию невозможно остановить на стадии образования альдегида и продуктом восстановления оказывается первичный спирт. К тому же результату приводит восстановление сложных эфиров боргидридом лития:

$$CH_3(CH_2)_{14}COOCH_2CH_3 + LiBH_4 \xrightarrow[65^\circ C]{\text{ТГФ;}} \underset{(95\%)}{CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH} + CH_3CH_2OH\ .$$

Боргидрид лития получают реакцией обмена боргидрида натрия и хлорида лития в совершенно безводном этаноле:

$$NaBH_4 + LiCl \xrightarrow{\text{этанол}} LiBH_4 + NaCl\downarrow.$$

Оба метода очень широко используются в органическом синтезе. Напомним (гл. 11, ч. 2), что боргидрид натрия не восстанавливает сложные эфиры.

Восстановление сложных эфиров алифатических и ароматических кислот комплексными гидридами практически полностью вытеснило старый метод восстановления сложных эфиров алифатических кислот по Буво—Блану действием натрия в спирте:

$$C_{11}H_{23}COOCH_2CH_3 + Na + CH_3CH_2OH \xrightarrow{CH_3CH_2OH;\ 78^\circ C}$$

$$\longrightarrow C_{11}H_{23}CH_2OH + CH_3CH_2OH \, . \quad (74\%)$$

Циклические сложные эфиры — лактоны — при восстановлении алюмогидридом лития образуют диолы:

$$\text{(тетрагидрофуран-2-он, } C{=}O\text{)} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4\ ;\ \text{эфир}} HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH \, . \quad (83\%)$$

Сложные эфиры могут быть восстановлены до альдегидов, если в качестве восстановителя использовать реагент, обладающий высокой селективностью. Таким реагентом для пространственно незатрудненных сложных эфиров является диизобутилалюминийгидрид (ДИБАЛ-Н). Это важный в синтетической практике метод превращения карбоновых кислот через стадию этерификации в альдегиды. Для того, чтобы предотвратить дальнейшее восстановление альдегида до первичного спирта, реакцию проводят при низкой температуре (−60...−78°С) в растворе толуола в инертной атмосфере, поскольку ДИБАЛ-Н воспламеняется на воздухе:

$$CH_3(CH_2)_{10}COOCH_3 + (\textit{изо}\text{-}C_4H_9)_2AlH \xrightarrow[2)\ CH_3OH]{1)\ \text{толуол};\ -60^\circ C} CH_3(CH_2)_{10}CHO; \quad (88\%)$$

Превосходными агентами для восстановления сложных эфиров до альдегидов являются продукты взаимодействия некоторых спиртов с алюмогидридом лития. Эти реагенты обладают пониженной по сравнению с ним восстановительной способностью и поэтому более селективны. При взаимодействии двух молей монометилового эфира этиленгликоля (метилцеллозольва) с одним молем алюмогидрида лития образуется бис-(2-метоксиэтокси)алюмогидрид лития. Этим реагентом можно селективно восстанавливать сложные эфиры до альдегидов в индифферентной среде:

$$(CH_3)_3C{-}COOCH_3 \xrightarrow[2)\ C_2H_5OH]{1)\ LiAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2,\ \text{толуол};\ 0{-}(-20)^\circ C} (CH_3)_3C{-}CHO \, . \quad (81\%)$$

18.8.7. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С МАГНИЙОРГАНИЧЕСКИМИ И ЛИТИЙОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Сложные эфиры и лактоны реагируют с двумя эквивалентами реактива Гриньяра или литийорганического соединения с образованием третичных спиртов (гл. 19):

$$CH_3CH_2COOCH_2CH_3 + 2CH_3CH_2CH_2MgBr \xrightarrow{\text{эфир}}$$

$$\longrightarrow CH_3CH_2\underset{\substack{|\\ OH}}{C}(CH_2CH_2CH_3)_2\,; \quad (70\%)$$

$$C_6H_5\overset{\substack{O\\ \|}}{C}{-}OCH_2CH_3 + 2C_6H_5MgBr \xrightarrow{\text{эфир}} (C_6H_5)_3C{-}OMgBr \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O]{H_3O^{\oplus}} (C_6H_5)_3COH\ (96\%)\ ;$$

$$\text{(δ-валеролактон)}=O \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ 2CH_3MgBr} (CH_3)_2\underset{\substack{|\\ OH}}{C}{-}CH_2CH_2CH_2CH_2OH\ . \quad (72\%)$$

Так как сложные эфиры менее реакционноспособны по отношению к реактивам Гриньяра или литийорганическим соединениям, чем кетоны, реакцию обычно не удается остановить на стадии образования кетона. Это можно сделать только в том случае, когда и сложный эфир, и металлоорганическое соединение содержат третичные алкильные группы, затрудняющие последующее взаимодействие стерически затрудненного кетона с *трет*-алкиллитием или *трет*-алкилмагнийгалогенидом и уменьшающее скорость этой вторичной реакции:

$$(CH_3)_3C\overset{\substack{O\\ \|}}{C}{-}OCH_2CH_3 + (CH_3)_3CLi \xrightarrow{\text{эфир; 25°C}}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_3C\overset{\substack{O\\ \|}}{C}{-}C(CH_3)_3 + CH_3CH_2OLi\ . \quad (80\%)$$

Диалкилкупраты в отличие от Mg- и Li-органических соединений не взаимодействуют со сложными эфирами.

18.9. АМИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Амиды представляют собой класс наименее реакционноспособных производных карбоновых кислот. В основе построения белков и полипептидов лежит амидный тип связи различных аминокислот в единую гигантскую молекулу. Многие амиды являются биологически активными веществами — упомянем лишь о некоторых транквилизаторах — мепробамате и диазепаме, барбитуратах, тетрациклиновых антибиотиках, галлюциногенном наркотике диэтиламиде лизергиновой кислоты. Наконец, некоторые важнейшие синтетические высокомолекулярные вещества — найлон и капрон — представляют собой полиамиды.

18.9.1. ПОЛУЧЕНИЕ АМИДОВ

Амины и аммиак относятся к более сильным нуклеофилам, чем вода и спирты. Это позволяет в некоторых случаях осуществить синтез амидов непосредственным замещением гидроксильной группы в карбоновых кислотах на аминогруппу при взаимодействии карбоновых кислот с аммиаком, первичными или вторичными аминами в жестких условиях, например:

$$CH_3COOH + NH_3 \xrightarrow{170°C} \underset{(87\%)}{CH_3CONH_2} + H_2O \;;$$

$$CH_3CH_2CH_2COOH + (CH_3)_2NH \xrightarrow{150-180°C} \underset{(84\%)}{CH_3CH_2CH_2C(=O)-N(CH_3)_2} + H_2O.$$

Механизм этого превращения включает нуклеофильную атаку аммиака или амина по карбонильному углероду с последующим переносом протона от азота к кислороду и отщеплением воды. Этой последовательности превращений препятствует образование аммонийной соли карбоновой кислоты, но эта реакция обратима, и при нагревании аммонийная соль распадается на исходные реагенты:

$$RC(=O)O^{\ominus}\,NH_4^{\oplus} \overset{NH_3}{\rightleftharpoons} RC(=O)OH \overset{NH_3}{\rightleftharpoons} R-\underset{NH_3^{\oplus}}{\overset{O^{\ominus}}{C}}-OH \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons R-\underset{NH_2}{\overset{O^{\ominus}}{C}}-\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 + H_2O.$$

Реакция не имеет общего характера и не идет для пространственно затрудненных алифатических кислот. В принципе это чисто промышленный метод получения некоторых коммерчески важных амидов. Таким способом в промышленности получают имиды янтарной и фталевой кислот:

$$\begin{matrix} CH_2COOH \\ | \\ CH_2COOH \end{matrix} \xrightarrow{2NH_3} \begin{matrix} CH_2COO^{\ominus}NH_4^{\oplus} \\ | \\ CH_2COO^{\ominus}NH_4^{\oplus} \end{matrix} \xrightarrow{290^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow \text{сукцинимид} + 2H_2O + NH_3.$$

(85%)
сукцинимид

$$\text{фталевый ангидрид} \xrightarrow[H_2O;\ 100^{\circ}C]{2NH_3} C_6H_4(CONH_2)(COO^{\ominus}NH_4^{\oplus}) \xrightarrow{160^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow \text{фталимид} + NH_3$$

(100%)
фталимид

Подобно оксикислотам некоторые аминокислоты циклизуются с образованием циклических амидов, называемых лактамами:

$$H_3\overset{\oplus}{N}{-}CH_2CH_2CH_2COO^{\ominus} \rightleftharpoons H_2N(CH_2)_3COOH \xrightarrow{180^{\circ}C} \gamma\text{-бутиролактам} + H_2O.$$

(86%)
γ-бутиролактам

Наиболее универсальным методом получения амидов является ацилирование аммиака, первичных и вторичных алифатических и ароматических аминов с помощью ацилгалогенидов, ангидридов и сложных эфиров. Лучшим из них, несомненно, следует считать ацилирование аминогруппы под действием ацилгалогенидов.

Другой способ получения амидов основан на превращениях нитрилов. В тщательно контролируемых условиях нитрилы могут быт гидролизованы до амидов. Наилучшие результаты достигаются при применении водного щелочного раствора 6–15%-й перекиси водорода. В качестве примера приведем щелочной гидролиз нитрила никотиновой кислоты:

$$\text{3-}NC\text{-}C_5H_4N \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ H_2O_2 + NaOH;\ H_2O-C_2H_5OH;\ 6\ ч;\ 50°C} \text{3-}H_2NOC\text{-}C_5H_4N\ (88\%).$$

Вторичные амиды могут быть получены из нитрилов с помощью реакции Риттера. Эта реакция заключается в алкилировании нитрилов по атому азота с образованием нитрилиевой соли в качестве интермедиата. Гидролиз нитрилиевой соли приводит к вторичному амиду. N-Алкилирование нитрилов до нитрилиевой соли достигается с помощью алкенов, третичных или вторичных спиртов в присутствии сильных кислот. Третичные, вторичные спирты и алкены образуют при протонировании третичные или вторичные карботкатионы, которые алкилируют нитрилы по атому азота:

$$R_3COH \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} R_3C^{\oplus} \xrightarrow{R^1C\equiv N} R^1C\equiv \overset{\oplus}{N}CR_3 \xrightarrow{H_2O} R^1C(=O)-N(H)CR_3 .$$

Нитрилиевая соль может быть выделена в индивидуальном виде при алкилировании нитрилов солями триалкилоксония или комплексом *трет*-алкилгалогенидов с кислотами Льюиса:

$$(C_2H_5)_3O^{\oplus}BF_4^{\ominus} + RC\equiv N \longrightarrow RC\equiv\overset{\oplus}{N}-C_2H_5BF_4^{\ominus} + (C_2H_5)_2O\ ;$$

$$RC\equiv N^{\oplus}-C_2H_5BF_4^{\ominus} + H_2O \xrightarrow{20°C} RCONHC_2H_5 + HBF_4 .$$

Старый метод получения N-замещенных амидов с помощью перегруппировки Бекмана оксимов кетонов в присутствии различных кислот Льюиса — PCl_5, BF_3, полифосфорной кислоты в настоящее время утратил свое значение. Механизм перегруппировки Бекмана будет рассматриваться в гл. 26 (ч. 4), специально посвященной молекулярным перегруппировкам.

18.9.2. СВОЙСТВА АМИДОВ

18.9.2.а. ГИДРОЛИЗ

Амиды гидролизуются до карбоновых кислот и в кислой, и в щелочной среде. Оба процесса необратимы и требуют применения гораздо более жестких условий по сравнению с гидролизом сложных эфиров:

$$C_6H_5CH_2CONH_2 \xrightarrow[H_2O;\ 100°C;\ 3\ ч]{50\%\text{-я}\ H_2SO_4} \underset{(88\%)}{C_6H_5CH_2COOH} + (NH_4)_2SO_4;$$

$$CH_3CH_2\text{-}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\text{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}NH_2 \xrightarrow[100°C;\ 3\ ч]{H_2O;\ H_2SO_4} \underset{(88\%)}{CH_3CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\text{-}CH_2COOH} + (NH_4)_2SO_4;$$

$$CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}NH_2 \xrightarrow[H_2O;\ 100°C;\ 6\ ч]{KOH} \underset{(78\%)}{CH_3(CH_2)_5COOK} + NH_3;$$

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}NHCH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 100°C]{KOH} \underset{(87\%)}{CH_3CH_2CH_2COOK} + CH_3NH_2.$$

В основной среде гидролиз протекает по $B_{AC}2$-механизму, который подобен основному гидролизу сложных эфиров:

$$RC(=O)NH_2 + OH^{\ominus} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} R\text{-}C(O^{\ominus})(OH)\text{-}NH_2$$

$$R\text{-}C(O^{\ominus})(OH)\text{-}NH_2 \underset{H_2O}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows}} R\text{-}C(O^{\ominus})_2\text{-}NH_2 \xrightarrow[HOH]{k_2} RC(=O)O^{\ominus} + NH_3$$

$$R\text{-}C(O^{\ominus})(OH)\text{-}NH_2 \rightleftarrows R\text{-}C(O^{\ominus})_2\text{-}\overset{\oplus}{N}H_3 \xrightarrow{k_3} RC(=O)O^{\ominus} + NH_3$$

Амид-ион представляет собой значительно худшую уходящую группу по сравнению алкоксид-ионом. Протонирование азота улучшает ее свойства уходящей группы, и эта стадия предшествует необратимому распаду тетраэдрического интермедиата.

Изотопный обмен кислорода между меченным ^{18}O карбонильным атомом углерода амида бензойной кислоты и водой происходит в пять раз быстрее по сравнению со скоростью его гидролиза под действием раствора гидроксида натрия при 109°С. Это указывает на то, что распад тетраэдрического интермедиата на исходные реагенты происходит быстрее, чем его разложение с образованием продуктов карбоновой кислоты и аммиака. В большинстве случаев основной гидролиз амидов описывается кинетическим уравнением второго порядка, первого порядка по амиду и первого порядка по гидроксид-иону. В некоторых случаях, однако, наблюдается второй порядок по гидроксид-иону. Подобная зависимость наблюдается, например, при щелочном гидролизе N-метиланилида трифторуксусной кислоты. Это означает, что в наиболее медленной стадии расщеплению подвергается дианион тетраэдрического интермедиата в соответствии со следующим уравнением:

$$CF_3CON(CH_3)C_6H_5 \xrightleftharpoons{OH^{\ominus};\ \text{быстро}} CF_3-C(O^{\ominus})(OH)-N(CH_3)-C_6H_5 \xrightleftharpoons{OH^{\ominus}}$$

$$\rightleftharpoons CF_3-C(O^{\ominus})(O^{\ominus})-N(CH_3)-C_6H_5 \xrightarrow{\text{медленно}} CF_3C(=O)O^{\ominus} + C_6H_5\overset{\ominus}{N}-CH_3 \xrightleftharpoons{HOH}$$

$$\rightleftharpoons C_6H_5NHCH_3 + CF_3C(=O)O^{\ominus} + OH^{\ominus}.$$

Этот механизм, не имеющий аналогии в реакциях основного гидролиза сложных эфиров, также отражает худшую способность амид-иона выполнять роль уходящей группы по сравнению с алкоксид-ионом.

Гидролиз бензамида, катализируемый кислотой, не сопровождается изотопным обменом кислорода из карбонильной группы амида. Механизм кислотного гидролиза амидов включает нуклеофильную атаку воды на протонированную форму амида. В молекуле амида наиболее высокой основностью обладает карбонильный кислород. С учетом этого обстоятельства механизм кислотного гидролиза амидов описывается следующим уравнением:

$$RC\overset{O}{\underset{NH_2}{<}} \overset{H^+}{\rightleftharpoons} R-C\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\underset{NH_2}{<}} \overset{HOH}{\rightleftharpoons} R-\overset{OH}{\underset{\overset{\oplus}{O}H_2}{C}}-NH_2 \underset{+H^{\oplus}}{\overset{-H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} R-\overset{OH}{\underset{OH}{C}}-NH_2 + H^+ \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons R-\overset{OH}{\underset{OH}{C}}-\overset{\oplus}{N}H_3 \rightarrow R-C\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\underset{OH}{<}} + NH_3 \rightarrow RC\overset{O}{\underset{OH}{<}} + NH_4^{\oplus}.$$

Гидролиз амидов катализируется не только ионом водорода или гидроксид-ионом. Он также как и гидролиз сложных эфиров, подвержен общему кислотно-основному катализу. В качестве примера приведем гидролиз моноамида фталевой кислоты, в котором имеет место внутримолекулярный нуклеофильный катализ карбоксилат-ионом:

$$C_6H_4(COOH)(CONH_2) \rightleftharpoons C_6H_4(COO^{\ominus})(C(=\overset{\oplus}{O}H)NH_2) \rightleftharpoons C_6H_4(CO-O-C(OH)(NH_2)) \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons C_6H_4(CO-O-C(O^{\ominus})(\overset{\oplus}{N}H_3)) \rightarrow C_6H_4(CO)_2O + NH_3 \xrightarrow{H_2O} C_6H_4(COOH)_2$$

Скорость гидролиза моноамида фталевой кислоты при pH 3 в 100 000 раз превышает скорость гидролиза амида бензойной кислоты и *п*-карбоксибензамида (моноамида терефталевой кислоты) в тех же условиях. Столь большое различие в скоростях гидролиза родственных соединений указывает на внутримолекулярный механизм катализа со стороны карбоксилат-иона, который невозможен в случае *пара*-изомера. Эксперименты с двойной меткой ^{13}C и ^{18}O определенно указывают на образование фталевого ангидрида в качестве интермедиата в этой реакции.

18.9.2.6. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Восстановление амидов избытком алюмогидрида лития в эфире или ТГФ приводит к первичным аминам с высоким выходом:

$$C_6H_5OCH_2CONH_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ ТГФ;\ 65°C} \underset{(80\%)}{C_6H_5OCH_2CH_2NH_2}.$$

Монозамещенные при азоте амиды восстанавливаются таким же образом до вторичных аминов, а N,N-диалкиламид — до третичных аминов:

$$CH_3(CH_2)_{10}CONHCH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ эфир;\ 36°C} CH_3(CH_2)_{10}CH_2NHCH_3\ .$$
(95%)

$$(CH_3)_2CHCH_2CH_2C(=O)N(CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ эфир;\ 36°C} (CH_3)_2CH(CH_2)_3N(CH_2H_3)_2\ .$$
(85%)

Во всех этих случаях вместо алюмогидрида лития в качестве восстановителя можно использовать диборан. Восстановление дибораном предпочтительнее для N,N-диалкиламидов.

Циклические амиды — лактамы — восстанавливаются алюмогидридом лития или дибораном до циклических аминов:

$$\text{пирролидин-2-он (N–H)} \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ ТГФ;\ 65°C} \text{пирролидин (N–H)}\ .$$
(80%)

N,N-Диалкиламиды в строго контролируемых условиях могут быть восстановлены до альдегидов с выходом 60–90%. Для этой цели особенно удобен триэтоксиалюмогидрид лития, получаемый из $LiAlH_4$ и трех эквивалентов этанола:

$$LiAlH_4 + 3CH_3CH_2OH \xrightarrow{эфир} LiAlH(OCH_2CH_3)_3 + 3H_2\ .$$

Этот реагент является более слабым донором гидрид-иона, чем $LiAlH_4$, и реакцию можно остановить на стадии получения альдегида. Для этого необходимо к избытку N,N-диалкиламида прибавлять эфирный раствор комплексного гидрида:

$$(CH_3)_3CC(=O)N(CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH(OCH_2CH_3)_3} (CH_3)_3CC(=O)H\ .$$
(88%)

N,N-Диалкиламиды восстанавливаются до альдегидов с помощью ДИБАЛ-Н.

$$CH_3(CH_2)_3C(=O)N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2) } CH_3OH]{\text{1) ДИБАЛ-Н; толуол}} \underset{(92\%)}{CH_3(CH_2)_3CHO}.$$

18.9.2.в. ДЕГИДРАТАЦИЯ

Незамещенные при азоте амиды дегидратируются до нитрилов под действием $POCl_3$, $SOCl_2$ или $(COCl)_2$ в апротонной среде. Особенно удобен в препаративном отношении способ дегидратации с помощью тионилхлорида в присутствии диметилформамида, который характеризуется очень высоким выходом нитрилов:

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{или бензол; 80°C}]{SOCl_2\text{; ДМФА; 0–20°C}} \underset{(94\%)}{CH_3(CH_2)_4CN} + SO_2 + HCl.$$

Предполагается, что в результате электрофильной атаки тионилхлорида по карбонильному кислороду амида в качестве интермедиата первоначально образуется производное иминоангидрида, которое далее разлагается с отщеплением HCl и SO_2 с образованием нитрила:

$$RC(=O)NH_2 + SOCl_2 \rightarrow \left[R{-}C(=NH){-}O{-}S(=O)Cl \right] + HCl \rightarrow$$

$$\rightarrow RC{\equiv}N + SO_2 + 2HCl.$$

Вместо тионилхлорида в качестве дегидратирующего агента можно использовать хлорокись фосфора или трифторуксусный ангидрид в присутствии пиридина, где выход нитрилов колеблется в интервале 85–100%:

$$(CH_3)_3CC(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{бензол; 5–20°C}]{(CF_3CO)_2O\text{; }C_5H_5N} \underset{(92\%)}{(CH_3)_3CC{\equiv}N}.$$

Вторичные амиды образуют с тионилхлоридом, хлорокисью фосфора или пентахлоридом фосфора имидоилхлориды (иминохлориды), которые далее при нагревании отщепляют алкилхлорид с образованием нитрилов:

$$R^1C(=O)NHR^2 + SOCl_2 \longrightarrow R^1C(Cl)=\overset{\oplus}{N}HR^2\,\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[\text{пиридин}]{-HCl}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{имидоилхлорид (иминохлорид)}}{R^1C(Cl)=NR^2} \xrightarrow{150^\circ C} R^1C\equiv N + R^2Cl\,.$$

Третичные амиды $R^1CONR_2^2$ при действии тех же реагентов дают соли хлоримминия:

$$R^1C(=O)NR_2^2 + SOCl_2 \longrightarrow \left[R^1C(O{-}S(=O)Cl)=\overset{\oplus}{N}R_2^2\ \ \overset{\ominus}{Cl}\right] \xrightarrow{Cl^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \left[R^1C(Cl)(O{-}S(=O)Cl)NR_2^2\right] \longrightarrow R^1C(Cl)=\overset{\oplus}{N}R_2^2\,\overset{\ominus}{Cl} + SO_2\,.$$

Соли хлоримминия, полученные из N,N-диалкиламидов, довольно устойчивы и имеют ионную природу. Они служат эффективными электрофильными агентами по отношению к спиртам, тиолам и другим нуклеофильным агентам. Таким образом в результате двухстадийного превращения N,N-диалкиламидов можно получить сложные эфиры или их сернистые аналоги.

Комплекс хлорокиси фосфора или фосгена с N,N-диметилформамидом является эффективным формилирующим агентом по отношению к многим ароматическим соединениям (реакция Вильсмейера—Хаака, гл. 19).

18.9.2.г. НИТРОЗИРОВАНИЕ

Первичные амиды при взаимодействии с азотистой кислотой, нитрозилхлоридом или борфторидом нитрозония подвергаются дезаминированию, вторичные амиды с этими же реагентами дают N-нитрозоамиды:

$$RCONH_2 + NaNO_2 + HCl \longrightarrow RCOOH + N_2 + H_2O + NaCl;$$

$$RCONHR^1 + NaNO_2 + HCl \longrightarrow RCON(N{=}O)R^1 + H_2O + NaCl.$$

18.9.2.д. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ И ПЕРЕГРУППИРОВКА ГОФМАНА

Первичные и вторичные амиды в очень мягких условиях взаимодействуют с гипогалогенитами (NaOCl, NaOBr) с образованием N-галогенамидов:

$$RC\begin{smallmatrix}{=}O\\ NH_2\end{smallmatrix} + Br_2 + NaOH \xrightarrow[H_2O]{0-5^\circ C} RC\begin{smallmatrix}{=}O\\ NHBr\end{smallmatrix}.$$

Для получения в индивидуальном виде N-хлорамидов и N-бромамидов следует использовать строго расчетное количество щелочи для получения гипогалогенита, поскольку в избытке щелочи N-галогенамиды подвергаются перегруппировке Гофмана. Эффективным N-галогенирующим агентом для амидов служат также *трет*-бутилгипохлорит или *трет*-бутилгипобромит в CCl_4. N-Хлорамиды и N-бромамиды нашли широкое применение в качестве региоселективных галогенирующих агентов. Самую широкую известность среди них приобрели N-бром- и N-хлорсукцинимид и N-бромацетамид.

Наиболее важным превращением N-галогенамидов является их перегруппировка в первичные амины при обработке щелочью. Эта реакция была открыта в 1881 г. А. фон Гофманом и получила название перегруппировки Гофмана:

$$RC(=O)-NH-Cl + OH^{\ominus} \rightleftharpoons RC(=O)-\ddot{N}^{\ominus}-Cl \longrightarrow \left[R-C(=O)-\ddot{N}: \right]_{\text{ацилнитрен}} + Cl^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{изоцианат}}{R-N=C=O} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{карбаминовая кислота}}{RNH-C(=O)-OH} \xrightarrow{-CO_2} RNH_2 + CO_2.$$

N-Хлорамид представляет собой более сильную N–H-кислоту, чем исходный амид. При депротонировании он превращается в сопряженный анион, который после отщепления хлорид-иона образует ацилнитрен в качестве чрезвычайно реакционноспособного интермедиата. По своей электронной структуре нитрен подобен карбену. Перегруппировка ацилнитрена в изоцианат представляет собой частный случай внутримолекулярных анионотропных секстетных перегруппировок, механизм которых будет подробно рассматриваться в гл. 26 (ч. 4), специально посвященной молекулярным перегруппировкам. В этом разделе мы отметим только

основные особенности перегруппировки Гофмана. Алкильная группа перемещается от углерода к азоту в виде аниона, и перегруппировка происходит строго внутримолекулярно, поскольку мигрирующая группа всегда полностью сохраняет свою конфигурацию. Изоцианат далее присоединяет воду с образованием карбаминовой кислоты, которая после декарбоксилирования превращается в первичный амин. Все стадии этой реакции имеют независимое экспериментальное подтверждение. Характерной особенностью реакции являются высокая чистота продуктов реакции и высокий выход первичного амина:

$$CH_3(CH_2)_4CONH_2 + Br_2 + NaOH \xrightarrow[H_2O]{0\text{–}5^\circ C}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{–}NHBr \xrightarrow[H_2O;\ 70^\circ C]{NaOH} \underset{(88\%)}{CH_3(CH_2)_4NH_2};$$

$$\text{фталимид (N–H)} + Cl_2 + NaOH \xrightarrow[H_2O]{0\text{–}5^\circ C} \text{N-хлорфталимид (N–Cl)} \xrightarrow[H_2O;\ 70^\circ C]{NaOH} \underset{(95\%)}{H_2N\text{–}C_6H_4\text{–}COOH};$$

$$H_2NOC(CH_2)_4CONH_2 \xrightarrow[H_2O]{Br_2 + NaOH;\ 70^\circ C} \underset{(72\%)}{H_2N(CH_2)_4NH_2}.$$

Труднорастворимые в воде амиды с высокой молекулярной массой предварительно превращают в уретаны — эфиры карбаминовой кислоты при обработке раствора амида в метаноле или этаноле бромом в присутствии двух эквивалентов метилата или этилата натрия:

$$C_{15}H_{31}CONH_2 + Br_2 + 2CH_3ONa \xrightarrow[60^\circ C;\ 15\ \text{мин}]{CH_3OH}$$

$$\longrightarrow \underset{(94\%)}{C_{15}H_{31}NHCOOCH_3} \xrightarrow[H_2O]{Ca(OH)_2} \underset{(90\%)}{C_{15}H_{31}NH_2}.$$

Перегруппировка Гофмана дает хорошие результаты и для получения первичных аминов с сильно разветвленным радикалом. В этом случае удается зафиксировать изоцианат в качестве промежуточного продукта:

$$(CH_3)_3CCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2 + Br_2 + 2NaOH \xrightarrow[H_2O]{0-20^\circ C}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_3CCH_2-N{=}C{=}O \xrightarrow[H_2O]{50^\circ C;\ NaOH} \underset{(94\%)}{(CH_3)_3CCH_2NH_2}.$$

Родственная реакция синтеза первичных аминов из азидов карбоновых кислот была открыта Т. Курциусом в 1890 г. Ацилазиды $R\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\ddot{N}{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}$ получают двумя методами: при действии азотистой кислоты на гидразиды кислот или при взаимодействии ацилгалогенидов с азидом натрия:

$$RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow Cl}\end{smallmatrix} \xrightarrow[CHCl_3]{NH_2-NH_2} RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow NH-NH_2}\end{smallmatrix} \xrightarrow[H_2O-C_2H_5OH]{NaNO_2 + HCl}$$

$$\longrightarrow RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow NH-NH-N{=}O}\end{smallmatrix} \rightleftarrows RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow NH-N{=}N-OH}\end{smallmatrix} \xrightarrow{H^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow N(H)-N{=}N-\overset{\oplus}{O}H_2}\end{smallmatrix} \xrightarrow{H_2O} RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}}\end{smallmatrix} + H_2O + H_3O^{\oplus};$$

$$RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow Cl}\end{smallmatrix} + NaN_3 \xrightarrow[0-5^\circ C]{\text{ацетон-вода}} RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}}\end{smallmatrix}.$$

Последний способ имеет целый ряд преимуществ, особенно в условиях межфазного катализа этой реакции солями тетраалкиламмония в двухфазной системе бензол-вода или в неполярной среде с помощью $NR_4^{\oplus}N_3^{\ominus}$:

$$RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow Cl}\end{smallmatrix} + N(C_4H_9)_4^{\oplus}N_3^{\ominus} \xrightarrow{CH_2Cl_2} \underset{(60-90\%)}{RC\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}}\end{smallmatrix}} + N(C_4H_9)_4^{\oplus}Cl^{\ominus}.$$

Ацилазиды при нагревании отщепляют азот с образованием ацилнитрена, который является ключевым интермедиатом и в перегруппировке Гофмана и в перегруппировке Курциуса:

$$RC(=O)-\ddot{N}=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}: \xrightarrow{t^\circ C} \left[R-C(=O)-\ddot{N} + N_2 \right] \longrightarrow RN=C=O \text{ (изоцианат)}$$

$$RN=C=O \xrightarrow{H_2O} RNHCOOH \xrightarrow{-CO_2} RNH_2 + CO_2$$

$$RN=C=O \xrightarrow{CH_3CH_2OH} RNH-C(=O)-OCH_2CH_3 \text{ (этилуретан)}$$

Изоцианат может быть выделен при термическом разложении ацилазидов в индифферентном неполярном растворителе (бензол, толуол, ксилол) и далее превращен в амин при обработке водным раствором гидроксида натрия или в уретан при взаимодействии со спиртом. Чаще всего, однако, изоцианат не выделяют и термическое разложение азида в изоцианат и его превращение в амин осуществляют в одну стадию, что значительно упрощает всю процедуру:

$$C_6H_5CH_2C(=O)Cl + NaN_3 \xrightarrow{\text{бензол; } 10^\circ C} C_6H_5CH_2C(=O)-N=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} \xrightarrow{\text{бензол; } 80^\circ C}$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH_2N=C=O \xrightarrow[\text{бензол-вода; } 80^\circ C]{HCl} C_6H_5CH_2NH_2\,; \quad (94\%)$$

$$\triangleright\!-C(=O)-Cl + N(C_4H_9)_4^{\oplus} N_3^{\ominus} \xrightarrow{\text{ТГФ}} \triangleright\!-C(=O)-N=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{2) HCl; } H_2O]{\text{1) ТГФ; } 60^\circ C} \triangleright\!-NH_2\,. \quad (83\%)$$

Реакция Гофмана в экспериментальном отношении значительно проще, чем реакция Курциуса, однако превращение ненасыщенных кислот и простейших двухосновных кислот (малоновой, янтарной и глутаровой) в амины лучше всего удается с помощью реакции Курциуса. Для высших дикарбоновых кислот следует предпочесть реакцию Гофмана.

Ценным дополнением к реакциям Гофмана и Курциуса для получения первичных аминов является реакция К. Шмидта (1923 г.). Шмидт разработал сравнительно простой метод непосредственного одностадийного превращения карбоновой кислоты в первичный амин, что выгодно отличает его способ от многостадийных превращений по Гофману и Курциусу. При взаимодействии карбоновой кислоты, растворенной в концентрированной серной кислоте, с раствором азотистоводородной кислоты в бензоле при 40–50°C образуется изоцианат, который далее гидролизуют до первичного амина:

$$RCOOH + H{-}N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \xrightarrow[\text{бензол или хлороформ}]{H_2SO_4;\ 40\text{–}50°C} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + H_2O \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{-N_2} \left[R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{N}{:} \right] \longrightarrow O{=}C{=}N{-}R \xrightarrow{H_2O;\ H^{\oplus}} RNH_2 + CO_2\,.$$

В этой реакции также предполагается образование ацилнитрена в качестве интермедиата. Механизм реакции Шмидта, таким образом, подобен механизму реакции Курциуса. Метод очень удобен, а выходы аминов, как правило, очень высоки:

$$CH_3(CH_2)_{16}COOH + HN_3 \xrightarrow[\text{2) } H_2O;\ NaOH]{\text{1) бензол; } H_2SO_4;\ 40°C} \underset{(96\%)}{CH_3(CH_2)_{16}NH_2}\,.$$

Раствор азотистоводородной кислоты в бензоле получают, медленно прибавляя серную кислоту к смеси азида натрия, воды и бензола при 0–5°C, после чего бензольный слой отделяют и высушивают.

Реакцию Шмидта нельзя применять для кислот, неустойчивых к действию серной кислоты или заменяющей ее полифосфорной кислоты, а также для тех ароматических кислот, которые легко сульфируются в этих условиях. Тем не менее, многие карбоновые кислоты ароматического ряда удается превратить в амины этим способом:

$$3\text{-}Cl{-}C_6H_4{-}COOH + NaN_3 \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } CHCl_3;\ H_2SO_4} \underset{(75\%)}{3\text{-}Cl{-}C_6H_4{-}NH_2}\,.$$

18.9.2.е. АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИДОВ И ИХ АНИОНОВ

Амиды содержат два нуклеофильных центра — атомы азота и кислорода, из которых более высокой основностью обладает более жесткий атом кислорода. Протонирование амидов осуществляется исключительно по атому кислорода. В отличие от этого при алкилировании в зависимости от природы алкилирующего агента и условий реакции могут быть получены продукты как N-, так и O-алкилирования амидов. В большинстве случаев алкилирование амидов осуществляется в условиях термодинамического контроля этой реакции и приводит к смеси обоих изомерных O-алкилимидатов (иминоэфиров) и N-алкиламидатов:

$$R^1C(=O)NH_2 + R^2X \xrightarrow{\text{O-алкилирование}} \left[R^1C(OR^2)=\overset{\oplus}{N}H_2\right] X^{\ominus}$$

$$R^1C(=O)NH_2 + R^2X \xrightarrow{\text{N-алкилирование}} \left[R^1C(=O)\overset{\oplus}{N}H_2R^2\right] X^{\ominus}$$

$$\xrightarrow{t^\circ;\ -HX} R^1C(=NH)OR^2$$

$$\xrightarrow{t^\circ;\ -HX} R^1C(=O)NHR^2$$

В некоторых случаях алкилирование амидов удается осуществить в условиях кинетического контроля при действии очень реакционноспособных жестких алкилирующих агентов — борфторидов триалкилоксония, алкилтрифлатов CF_3SO_3R, алкилтозилатов. При этом образуются исключительно иминоэфиры — продукты O-алкилирования:

$$RC(=O)NH_2 + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus} \xrightarrow{CH_2Cl_2;\ 0-(-10)^\circ C} RC(OC_2H_5)=\overset{\oplus}{N}H_2BF_4^{\ominus}.$$

В более жестких условиях происходит межмолекулярная перегруппировка с образованием термодинамически более стабильных N-алкиламидов. В отличие от самих амидов их анионы алкилируются только по атому азота:

$$RC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow NH_2\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{NaH или ЛДА}} RC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow \overset{\ominus}{N}H\end{smallmatrix} \xrightarrow{R^1X} RC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow NHR^1\end{smallmatrix}.$$

Анионы полностью замещенных при азоте N,N-диалкиламидов, как и енолят-ионы сложных эфиров, подвергаются региоселективному C-алкилированию:

$$RCH_2C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow NR_2\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{\text{1) ЛДА}} R{-}\overset{\ominus}{C}H{-}C(OLi^{\oplus}){-}NR_2 \xrightarrow{R^1X} RCH(R^1){-}C(=O){-}NR_2 + LiX;$$

$$CH_3CH_2{-}C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow N(CH_3)_2\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{2) } CH_3CH_2Br]{\text{1) } NaNH_2} CH_3CH(CH_2CH_3){-}C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow N(CH_3)_2\end{smallmatrix}. \quad (62\%)$$

18.9.2.ж. ПРИСОЕДИНЕНИЕ МАГНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Присоединение реактивов Гриньяра к карбонильной группе диметилформамида представляет интерес как один из многочисленных методов получения альдегидов:

$$HC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow N(CH_3)_2\end{smallmatrix} + RMgX \xrightarrow{\text{эфир или ТГФ; }-78^\circ C} \left[RCH\begin{smallmatrix}\nearrow OMgX \\ \searrow N(CH_3)_2\end{smallmatrix}\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O;\ 0^\circ C]{H_3O^{\oplus}} RC\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow H\end{smallmatrix} + MgXN(CH_3)_2.$$

Выходы альдегидов колеблются в весьма широких пределах в зависимости от природы радикала магнийорганического соединения, вследствие чего этот метод не получил широкого распространения.

18.10. АЛКИЛЦИАНИДЫ (НИТРИЛЫ)

Нитрилы RC≡N, называемые также цианидами, формально не относятся к производным карбоновых кислот в том смысле, как другие ацилпроизводные, поскольку они не содержат карбонильной группы. Более того, атом углерода цианогруппы находится в *sp*-гибридном состоянии в противоположность sp^2-гибридизации карбонильного углерода во всех других производных карбоновых кислот. Тем не менее все они настолько тесно связаны между собой, что нитрилы традиционно рассматривают совместно с другими производными карбоновых кислот.

18.10.1. ПОЛУЧЕНИЕ НИТРИЛОВ

Одним из наиболее широко распространенных методов синтеза алифатических нитрилов является реакция бимолекулярного нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода алкилгалогенидов и алкилсульфонатов под действием цианидов натрия, калия или тетраалкиламмония. Цианид-ион относится не только к сильным нуклеофильным агентам, но и к довольно сильным основаниям (pK_a цианистого водорода 9,2). Поэтому этот метод пригоден только для получения первичных и вторичных, но не третичных алкилцианидов. При взаимодействии *трет*-алкилгалогенидов с цианидами щелочных металлов имеет место только *E*2-элиминирование, приводящее к алкену. Элиминирование конкурирует с замещением и в реакции щелочных цианидов со вторичными алкилгалогенидами. Этого недостатка лишено взаимодействие первичных алкилгалогенидов с солями цианистого водорода. Оптимальные условия для достижения высокого выхода алкилцианидов достигаются при проведении реакции в диполярных апротонных растворителях — ДМСО или N-метилпирролидоне:

$$CH_3(CH_2)_8CH_2Cl + NaCN \xrightarrow{\text{ДМСО; 140°C}} \underset{(94\%)}{CH_3(CH_2)_8CH_2CN} + NaCl;$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br + NaCN \xrightarrow{\text{ДМСО; 90°C}} \underset{(92\%)}{CH_3CH_2CH_2CH_2CN} + NaBr;$$

$$CH_3-\underset{Cl}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3 + NaCN \xrightarrow{\text{ДМСО; 140°C}} \underset{(60\%)}{CH_3\underset{CN}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3} + NaCl\ ;$$

$$Cl(CH_2)_4Cl + NaCN \xrightarrow{\text{ДМСО; 140°C}} NC(CH_2)_4CN + NaCl.$$
(88%)

В настоящее время для получения алифатических нитрилов широко используется метод межфазного катализа. Основные принципы этого метода были уже описаны ранее. Ниже приведена классическая диаграмма каталитического цикла с межфазным переносом:

$$RX + NaCN \xrightarrow{NR_4^{\oplus}Cl^{\ominus};\ S_N2} RC{\equiv}N + NaX\ .$$

1) $NaCN + NR_4^{\oplus}Cl^{\ominus} \rightleftharpoons NR_4^{\oplus}CN^{\ominus} + NaCl$;

2) $NR_4^{\oplus}CN^{\ominus} \rightleftharpoons NR_4^{\oplus}CN^{\ominus}$;
вода органическая фаза

3) $RX + NR_4^{\oplus}CN^{\ominus} \longrightarrow RC{\equiv}N + NR_4^{\oplus}X^{\ominus}$
$\downarrow\uparrow$ в органической фазе $\downarrow\uparrow$

4) $NaX + NR_4^{\oplus}CN^{\ominus} \rightleftharpoons NaCN + NR_4^{\oplus}X^{\ominus}$
в воде

В водной фазе устанавливается равновесие между двумя солями: цианидом натрия и солью тетраалкиламмония. Затем цианид тетраалкиламмония переходит из водной фазы в органическую фазу, где образуется алкилцианид при взаимодействии алкилгалогенида с цианидом тетраалкиламмония. В качестве катализаторов межфазного переноса используют хлориды тетрабутиламмония, триэтилбензиламмония и др. Преимущество синтеза нитрилов в условиях межфазного катализа заключается в том, что выходы даже для вторичных алкилцианидов достигают 80–85%, тогда как в гомогенной среде в ДМСО он редко превышает 50–60%:

$$CH_3CHCl(CH_2)_5CH_3 + \overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_4C\overset{\ominus}{N} \xrightarrow{CH_2Cl_2}$$

$$\longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}H-(CH_2)_5-CH_3 + \overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_4Cl^{\ominus}.$$
(85%)

Еще более эффективен в качестве катализатора межфазного переноса из твердой фазы в раствор 18-краун-6-полиэфир в ацетонитриле или хлористом метилене:

$$CH_3(CH_2)_4CH_2Br + KCN \xrightarrow[CH_3CN]{\text{18-краун-6}} CH_3(CH_2)_4CH_2CN\ (100\%);$$

$$Br(CH_2)_4Br + KCN \xrightarrow[CH_3CN]{18\text{-краун-}6} NC(CH_2)_4CN\ (100\%);$$

$$C_6H_5CH_2Br + KCN \xrightarrow[CH_3CN]{18\text{-краун-}6} C_6H_5CH_2CN\ (100\%).$$

Другой превосходный метод синтеза нитрилов дегидратацией первичных амидов с помощью тионилхлорида, хлорокиси фосфора или трифторуксусного ангидрида описан в предыдущем разделе:

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{ДМФА; 0–20°C}]{SOCl_2} \underset{(94\%)}{CH_3(CH_2)_4CN}.$$

Эти два метода получения нитрилов удачно дополняют друг друга, поскольку дегидратация амидов не лимитирована пространственными препятствиями, которые резко ограничивают синтетические возможности метода, основанного на алкилировании цианид-иона.

Нитрилы получаются также при дегидратации альдоксимов с помощью тионилхлорида, хлорокиси фосфора, уксусного и, особенно, трифторуксусного ангидрида:

$$RCH{=}N{-}OH \xrightarrow[\text{ДМФА}]{SOCl_2} \underset{(70–90\%)}{RC{\equiv}N}.$$

18.10.2. СВОЙСТВА НИТРИЛОВ

Среди многочисленных реакций нитрилов самыми важными являются гидролиз, алкоголиз, восстановление и реакции с металлоорганическими соединениями магния и лития. Менее важны реакции нитрилов с электрофильными реагентами, которые будут кратко рассмотрены в конце этого раздела.

18.10.2.а. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА НИТРИЛОВ

Нитрилы проявляют свойства очень слабых С–Н-кислот с $pK_a \approx 25$. Электроноакцепторная цианогруппа вызывает поляризацию С–Н-связи у α-углеродного атома. Сильные основания, такие как диизопропиламид лития, амид натрия и др. отщепляют протон от углеродного атома с образованием амбидентного аниона алкилнитрилов:

$$\overset{\alpha}{RCH_2}C{\equiv}N + :B^{\ominus} \rightleftharpoons \left[R\overset{\ominus}{C}H{-}C{\equiv}N \longleftrightarrow RCH{=}C{=}\overset{\ominus}{N}\right] + BH$$

$$pKa \sim 25 \qquad \text{или} \quad R\overset{-\delta}{C}H{-}C{\equiv}N^{-\delta}$$

Как и другие амбидентные ионы, анионы алкилцианидов вступают в реакции алкилирования, ацилирования и с другими электрофильными реагентами.

Неподеленная пара электронов атома азота циано-группы занимает *sp*-орбиталь. Это определяет свойства нитрилов как очень слабых оснований Льюиса. Напомним (гл. 3, ч. 1), что сила оснований уменьшается с изменением типа гибридизации в ряду: $sp^3 > sp^2 > sp$. Амиды и сложные эфиры проявляют свойства более сильных оснований, чем нитрилы. Соответственно в ряду азотистых оснований основные свойства уменьшаются в ряду:

$$\underset{\substack{sp^3\\ \text{амины}}}{R_3\ddot{N}} \quad > \quad \underset{\substack{sp^2\\ \text{имины}}}{R_2C{=}\ddot{N}{-}R} \quad > \quad \underset{\substack{sp\\ \text{нитрилы}}}{R{-}C{\equiv}N:}$$

Протонированная форма нитрилов проявляет свойства сильной бренстедовской кислоты по сравнению с ионом аммония с sp^3-гибридным атомом азота:

$$RC{\equiv}\overset{\oplus}{N}H \rightleftharpoons RC{\equiv}N: + H^{\oplus} \quad pK_a \approx -10$$

$$NH_4^{\oplus} \rightleftharpoons H_3N: + H^{\oplus} \quad pK_a = +10$$

Различие в pK_a между ними достигает 20 порядков. Это означает, что нитрилы протонируются в очень сильнокислой среде.

18.10.2.6. ГИДРОЛИЗ

Нитрилы подвергаются гидролизу и в кислой, и в щелочной средах с образованием карбоновых кислот. Это позволяет в результате следующего двухстадийного превращения удлинять углеродный скелет на один атом углерода:

$$RX + KCN \xrightarrow{\text{18-краун-6}} RCN \xrightarrow{H_2O;\ H^{\oplus};\ t^{\circ}} RCOOH.$$

Гидролиз нитрилов и в кислой, и в щелочной среде требует очень жестких условий многочасового нагревания при высокой температуре:

$$C_6H_5CH_2C(CH_3)_2CH_2CN + KOH \xrightarrow[200^\circ;\ 6\ ч]{этилен-гликоль} \underset{(91-93\%)}{C_6H_5CH_2C(CH_3)_2CH_2COOK};$$

$$\text{(2-метилбензонитрил)} + H_2O \xrightarrow[150^\circ C;\ 5\ ч]{75\%\text{-я водная } H_2SO_4} \underset{(80\%)}{\text{2-}CH_3C_6H_4COOH};$$

$$C_6H_5CH_2CN + H_2O \xrightarrow[150^\circ C]{75\%\text{-я водная } H_2SO_4} \underset{(77\%)}{C_6H_5CH_2COOH}.$$

Амид, несомненно, является промежуточным продуктом этого превращения, и в соответствующих условиях нитрилы могут быть гидролизованы до амидов. Обычно для этой цели используют водно-спиртовой раствор гидроксида натрия, содержащий перекись водорода (см. раздел 18.9.1) или же раствор гидроксида калия в третичном бутиловом спирте. Гидролиз нитрилов до амидов можно выполнять и в кислой среде — в полифосфорной кислоте или с помощью комплекса трехфтористого бора с уксусной кислотой.

Механизм гидролиза нитрилов в общих чертах подобен механизму гидролиза сложных эфиров и амидов. При щелочном гидролизе гидроксид-ион присоединяется к углероду циано-группы с образованием оксиимина (имидокислоты), который изомеризуется в амид. Последующий гидролиз амида приводит к карбоновой кислоте и аммиаку:

$$R{-}C{\equiv}N: + OH^{\ominus} \longrightarrow R{-}C(OH){=}\ddot{N}:^{\ominus} \underset{OH^{\ominus}}{\overset{HOH}{\rightleftharpoons}} R{-}C(OH){=}\ddot{N}H \overset{OH^{\ominus};\ HOH}{\rightleftharpoons}$$

$$\rightleftharpoons RC({=}O)NH_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} R{-}C({=}O)O^{\ominus} + NH_3.$$

При кислотном катализе гидратации подвергается протонированная форма нитрила:

$$R{-}C{\equiv}N: + H^{\oplus} \rightleftharpoons R{-}C{\equiv}\overset{\oplus}{N}H \overset{HOH}{\rightleftharpoons} R{-}C(\overset{\oplus}{O}H_2){=}\ddot{N}H \overset{-H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}$$

$$\rightleftharpoons RC(OH){=}\ddot{N}H + H^{\oplus} \rightleftharpoons R{-}C({=}O)NH_2 + H^{\oplus} \xrightarrow{H_2O;\ H^{\oplus}} RCOOH + NH_4^{\oplus}.$$

18.10.2.в. АЛКОГОЛИЗ

Нитрилы присоединяют первичные и вторичные спирты с образованием имидатов (иминоэфиров). В отличие от гидролиза эта реакция протекает в исключительно мягких условиях — при 0°C или ниже в инертном растворителе (эфире или толуоле) в присутствии сухого хлористого водорода как катализатора:

$$R^1C{\equiv}N + R^2OH \xrightarrow[\text{эфир; 0°C}]{HCl} R^1C(=\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus})OR^2 \xrightarrow[\text{эфир; 0°C}]{C_5H_5N}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{имидат}}{R^1C(=NH)OR^2} + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{Cl}.$$

Этим методом могут быть получены также O-арилимидаты, S-алкил- и S-арилтиоимидаты, если вместо спирта использовать фенолы, тиофенолы и тиолы в качестве нуклеофильных агентов:

$$R^1C{\equiv}N + R^2SH \xrightarrow[\text{эфир; 0°C}]{HCl} R^1C(=\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus})SR^2 \xrightarrow[\text{эфир; 0°C}]{C_5H_5N} \underset{\text{тиоимидат}}{R^1C(=NH)SR^2}.$$

Имидаты и тиоимидаты очень легко гидролизуются в кислой среде до сложных эфиров и их сернистых аналогов:

$$R^1C(=NH)OR^2 + H_2O \xrightarrow[0\text{–}20°C]{HCl} R^1C(=O)OR^2 + NH_4Cl.$$

Получение имидатов и тиоимидатов и их гидролиз открывают простой и очень удобный путь превращения нитрилов в сложные эфиры и тиоэфиры в исключительно мягких условиях. Соли имидатов при взаимодействии со спиртами образуют ортоэфиры:

$$R^1C(=\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus})OR^2 + 2R^2OH \xrightarrow[\text{эфир}]{} R^1C(OR^2)_3 + NH_4Cl.$$

Аналогичным образом замещение алкокси-группы на амино-группу в реакции имидатов с аммиаком, первичными или вторичными аминами приводит к получению амидинов:

$$R^1C(=NH)OR^2 + R_2NH \longrightarrow R^1C(=NH)NR_2 + R^2OH .$$

амидин

$$R^1C(=NH)OR^2 \xrightarrow{H_2S} R^1C(=S)NH_2$$

В тех же условиях при взаимодействии имидатов с сероводородом получаются тиоамиды.

18.10.2.г. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДРУГИХ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ АГЕНТОВ ПО ТРОЙНОЙ СВЯЗИ НИТРИЛОВ

Присоединение аммиака, первичных и вторичных аминов к тройной связи углерод-азот происходит в очень жестких условиях и редко приводит к удовлетворительным выходам амидинов. Более удобен синтез этих соединений из имидатов или имидоилхлоридов и аминов. В отличие от аминов гидроксиламин легко присоединяется к нитрилам в этаноле. Таким образом получают оксимы амидов:

$$RC\equiv N + NH_2OH \xrightarrow{\text{этанол}} RC(=NOH)NH_2 .$$

Своеобразным и интересным примером нуклеофильного присоединения к циано-группе является присоединение азид-иона. В результате этой реакции, которая носит общий характер, образуются тетразолы:

$$RC\equiv N + \overset{\ominus}{N}=\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N} \longrightarrow \text{(R–C}_1\text{N}_4^{\ominus}\text{, тетразолат-анион)} \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{(5-R-1H-тетразол, HN–N=N–N=C(R))} .$$

18.10.2.д. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Восстановление нитрилов приводит к образованию первичных аминов или альдегидов в зависимости от природы восстановителя, а иногда даже от порядка смешивания реагентов. Классическим примером такого рода различия является восстановление нитрилов алюмогидридом лития. Если раствор нитрила в эфире медленно прибавлять к раствору избытка алюмогидрида лития в эфире, основным продуктом реакции оказывается первичный амин:

$$RC{\equiv}N \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ эфир} RCH_2NH_2;$$

$$\triangleright{-}C{\equiv}N \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ эфир} \triangleright{-}CH_2NH_2;\quad (79\%)$$

$$CH_3(CH_2)_9CN \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ эфир;\ 20\text{–}40°C} CH_3(CH_2)_9CH_2NH_2;\quad (92\%)$$

$$N{\equiv}C(CH_2)_8C{\equiv}N \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ эфир;\ 40°C} NH_2CH_2(CH_2)_8CH_2NH_2.\quad (40\%)$$

При обратном порядке смешения реагентов — постепенном введении раствора одного эквивалента алюмогидрида лития в ТГФ к раствору нитрила при −78°С реакцию можно остановить на стадии образования альдимина, который после гидролиза превращается в альдегид:

$$\triangleright{-}C{\equiv}N \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{1)\ LiAlH_4;\ ТГФ;\ -78°C} \triangleright{-}CHO.\quad (70\%)$$

В обоих случаях при восстановлении гидрид-ион присоединяется к циано-группе с образованием аниона альдимина, который после гидролиза дает альдегид, а при дальнейшем восстановлении — первичный амин:

$$RC{\equiv}N \xrightarrow{LiAlH_4} RCH{=}N\overset{\ominus}{Al}H_3 \begin{cases} \xrightarrow{H_2O} RCHO \\ \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ LiAlH_4} RCH_2NH_2 \end{cases}.$$

Универсальным реагентом для восстановления нитрилов до альдиминов является ДИБАЛ-Н. Этот реагент обеспечивает селективное восстановление циано-группы в исключительно мягких условиях в инертной среде. Альдимины после гидролиза дают альдегиды, таким образом, весь процесс в целом представляет собой восстановление нитрилов до альдегидов:

$$\text{3,4-дицианофуран} \xrightarrow[\text{2) } CH_3OH]{\text{1) (изо-}C_4H_9)_2AlH\text{; бензол; 30°C}} \text{фуран-3,4-дикарбальдегид}\ (56\%);$$

$$CH_3CH{=}CH(CH_2)_3C{\equiv}N \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) (изо-}C_4H_9)_2AlH\text{; толуол; 50°C}}$$

$$\longrightarrow CH_3CH{=}CH(CH_2)_3CHO\ (64\%).$$

Другим реагентом, обеспечивающим селективное восстановление нитрилов до альдегидов, является триэтоксиалюмогидрид лития. Этот реагент легко получается при добавлении рассчитанного количества этилацетата к литийалюминийгидриду:

$$2LiAlH_4 + 3CH_3COOCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{5-10°C} 2LiAlH[OCH_2CH_3]_3.$$

$$C_6H_{11}{-}C{\equiv}N \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH(OCH_2CH_3)_3\text{; эфир; 0–10°C}} C_6H_{11}{-}CHO\ (78\%);$$

$$CH_3(CH_2)_4C{\equiv}N \xrightarrow[\text{2) } H_3O^{\oplus}]{\text{1) } LiAlH(OCH_2CH_3)_3\text{; эфир; 0–5°C}} CH_3(CH_2)_4CHO\ (55\%).$$

Старым методом восстановления нитрилов до альдегидов является реакция Г. Стефена (1925 г.). В качестве восстановителя в этой реакции используется безводный дихлорид олова в присутствии безводного хлористого водорода в эфире или этилацетате:

$$RC{\equiv}N + SnCl_2 + HCl \xrightarrow[\text{эфир}]{} (RCH{=}\overset{\oplus}{N}H_2)_2SnCl_6^{2-} \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} RCHO\ (60–90\%);$$

$$\text{2-нафтонитрил (2-}C_{10}H_7CN) \xrightarrow[\text{2) } H_2O]{\text{1) } SnCl_2\text{; HCl; эфир}} \text{2-}C_{10}H_7CHO\ (70–80\%).$$

Безводное двухлористое олово получается при нагревании олова и хлорида олова (IV) или обезвоживанием $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ уксусным ангидридом. Альтернативный метод превращения ароматических нитрилов в альдегиды заключается в обработке нитрилов никелем Ренея в муравьиной кислоте:

$$Cl-C_6H_4-CN \xrightarrow[HCOOH-H_2O;\ 80°C]{H_2/Ni\ Ренея} Cl-C_6H_4-CHO \quad (95\%).$$

Восстановление нитрилов до первичных аминов алюмогидридом лития вытесняет старый способ каталитического гидрирования нитрилов. Нитрилы восстанавливаются до первичных аминов при каталитическом гидрировании над никелем Ренея в метанольном растворе аммиака при 20–50°С и давлении 50–70 · 10^5 Па. В отсутствие аммиака восстановление осложняется тем, что первоначально образующийся имин реагирует далее с первичным амином с образованием вторичного амина:

$$RC{\equiv}N \xrightarrow{H_2/Ni} RCH{=}NH \xrightarrow{H_2/Ni} RCH_2NH_2;$$

$$RCH{=}NH + RCH_2NH_2 \rightleftharpoons RCH_2NHCH(NH_2)R \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons RCH_2N{=}CHR + NH_3 \xrightarrow{H_2/Ni} RCH_2NHCH_2R.$$

Эту трудность можно также устранить и другим способом, если гидрировать нитрилы над платиновым или палладиевым катализатором в кислой среде.

18.10.2.е. РЕАКЦИИ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ МАГНИЯ И ЛИТИЯ. МЕТАЛЛИРОВАНИЕ НИТРИЛОВ

Нитрилы, не содержащие атомов водорода при α-углеродном атоме, присоединяют магнийорганические и литийорганические соединения по тройной связи углерод-азот с образованием соли имина. Эта соль, несмотря на наличие двойной связи углерод-азот, не проявляет тенденции к присоединению еще одного моля металлоорганического соединения, поскольку это при-

вело бы к соединению с двумя отрицательными зарядами на одном атоме азота. После кислотного гидролиза соли имина образуется кетон:

$$R^1C{\equiv}N + R^2MgX \xrightarrow[\text{эфир или ТГФ}]{} R^1\underset{\overset{\|}{\overset{\ominus\ \ \oplus}{NMgX}}}{C}{-}R^2 \xrightarrow[H_2O]{H_3O^{\oplus}} R^1C(=O)R^2 .$$

Присоединение реактивов Гриньяра или литийорганических соединений к нитрилам представляет собой один из наиболее старых и надежных общих методов получения несимметричных кетонов. Эта реакция широко применяется в органическом синтезе:

$$C_6H_5CN + CH_3CH_2MgBr \xrightarrow[\text{эфир}]{} C_6H_5\underset{\underset{NMgBr}{\|}}{C}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[H_2O]{HCl} C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}CH_2CH_3 \ (89\%) .$$

$$CH_3CN + CH_3(CH_2)_7MgBr \xrightarrow[\text{эфир или бензол}]{} CH_3\underset{\underset{NMgBr}{\|}}{C}{-}(CH_2)_7CH_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O;\ H^{\oplus}} CH_3C(=O)(CH_2)_7CH_3 \ (49\%) .$$

При взаимодействии литий- и магнийорганических соединений с нитрилами, содержащими атомы водорода при α-углеродном атоме, с присоединением к циано-группе конкурирует реакция депротонирования нитрилов, приводящая к образованию амбидентных карбанионов, стабилизированных делокализацией заряда с помощью циано-группы. Алкилцианиды относятся к слабым С—Н-кислотам с pK_a порядка 25. Направление атаки металлоорганического соединения в очень сильной степени зависит от полярности и основности растворителя. В сильно основных и полярных средах — ДМСО, ГМФТА, а также в ТГФ, ДМЭ — и даже в эфире преобладает депротонирование, но в неполярной и малоосновной среде — бензоле, толуоле, доминирующим направлением оказывается присоединение к цианогруппе:

$$CH_3OCH_2CN + C_6H_5MgBr \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{\text{бензол}} CH_3OCH_2C(=O)C_6H_5 \ (71-78\%) ;$$

$$CH_3OCH_2CN + C_6H_5MgBr \xrightarrow[2)\ H_3O^{\oplus}]{\text{эфир}} CH_3OCH_2C(=O)C_6H_5 \quad (38\%)$$

Для селективного депротонирования алкилцианидов целесообразно использовать стерически затруденные сильные основания — диизопропиламид лития, бис-(триметилсилил)амид натрия или лития и др. Амбидентные анионы алкилцианидов подвергаются селективному С-алкилированию, ацилированию под действием самых разнообразных алкилирующих или ацилирующих агентов:

$$RCH_2CN \xrightarrow[\text{ТГФ; } -78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} R\overset{\ominus}{C}H{-}C{\equiv}N$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ; } -78^\circ C]{R^1X} RCH(R^1)CN$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ; } -78^\circ C]{R^1COX} RCH(COR^1)CN$$

Для С-алкилирования карбаниона фенилацетонитрила можно с успехом использовать методику межфазного переноса реагентов (М. Макоша):

$$C_6H_5CH_2CN + RCH_2Br \xrightarrow[{}^{\oplus}N(CH_2CH_3)_3CH_2C_6H_5Cl^{\ominus}]{\text{NaOH; вода-толуол}} C_6H_5CH(CH_2R){-}CN \quad (75{-}90\%)$$

α-Цианкарбанионы в последние годы приобрели особое значение в качестве синтетического эквивалента ацильного карбаниона. В современном органическом синтезе α-цианкарбанионы играют роль реагентов, которые как бы обращают (инвертируют) обычный электрофильный характер ацильных производных. Существуют два похожих метода, в которых используется эта способность цианзамещенных карбанионов. В одном из них гидроксильную группу циангидрина защищают превращением в тетрагидропиранильный эфир, затем металлируют с помощью диизопропиламида лития и полученный α-цианокарбанион непосредственно используют в качестве нуклеофильного агента в реакции с алкилгалогенидом или 1,4-присоединении по Михаэлю к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям:

$$RCHO \xrightarrow{HCN} RCH(OH)CN \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{дигидропиран}} RCH(O\text{-ТГП})CN \xrightarrow[\text{ТГФ; }-30^\circ C]{\text{ЛДА}} RC(Li)(O\text{-ТГП})CN;$$

$$RC(Li)(O\text{-ТГП})CN + R^1X \xrightarrow{\text{ТГФ}} RR^1C(O\text{-ТГП})CN \xrightarrow[2)\ Na_2CO_3]{1)\ HCl;\ CH_3OH} RC(=O)R^1.$$

В другом методе для этих же превращений применяют триметилсилиловые эфиры циангидринов, которые получаются при присоединении $(CH_3)_3SiCN$ к альдегидам:

$$RCHO + (CH_3)_3SiCN \xrightarrow{\text{ТГФ}} RCH(OSi(CH_3)_3)CN \xrightarrow[\text{ТГФ; }-30^\circ C]{\text{ЛДА}} RC(Li)(OSi(CH_3)_3)CN;$$

$$R{-}C(Li)(CN){-}OSi(CH_3)_3 + CH_2{=}CH{-}C(=O)CH_3 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RC(CN)(O{-}Si(CH_3)_3){-}CH_2{-}CH{=}C(OLi){-}CH_3 \xrightarrow[2)\ KF]{1)\ H_3O^{\oplus}} RC(=O){-}CH_2CH_2{-}C(=O)CH_3.$$

1,4-дикетон

18.10.2.ж. РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Нитрилы проявляют свойства слабых оснований Льюиса и со многими кислотами Льюиса ($AlCl_3$, $SbCl_5$, $SnCl_4$ и др.) образуют достаточно стабильные комплексы. Эти комплексы взаимодействуют с газообразным хлористым водородом уже при 0°С с образованием нитрилиевых солей, которые при нагревании до 50°С и выше перегруппировываются в соли имидохлоридов:

$$RC{\equiv}N + SnCl_4 \xrightarrow{\text{эфир; 0°C}} (RC{\equiv}N)_2SnCl_4 \xrightarrow[\text{эфир; 0°C}]{HCl}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{нитрилиевая соль}}{(RC{\equiv}\overset{\oplus}{N}H)_2SnCl_6^{2-}} \xrightarrow{\text{HCl; 50°C}} \underset{\text{соль имидоилхлорида}}{(R\underset{|\atop Cl}{C}{=}\overset{\oplus}{N}H_2)_2SnCl_6^{2-}}.$$

Несмотря на низкую основность, нитрилы можно перевести в N-алкильные производные алкилированием под действием борфторида триэтилоксония (Г. Меервейн, 1937 г.) или комплексом R_3CCl с хлористым алюминием:

$$RC{\equiv}N + (C_2H_5)_3O^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow{CH_2Cl_2} RC{\equiv}\overset{\oplus}{N}C_2H_5BF_4^{\ominus} + (C_2H_5)_2O\ .$$

Алкилирование нитрилов третичными карбокатионами лежит в основе реакции Риттера, простого метода получения N-замещенных амидов (см. раздел «Амиды»: 18.9.1). Требуемый карбокатион образуется из третичных спиртов или алкенов при протонировании 85–95% фосфорной кислотой:

$$R_3COH \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} R_3C^{\oplus} \xrightarrow{R^2C{\equiv}N} R^2C{\equiv}\overset{\oplus}{N}CR_3 \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow R^2\overset{O \atop \|}{C}{-}\underset{|\atop H}{N}CR_3 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} R^2COOH + R_3C{-}NH_2\,.$$

Аддукты нитрилов с хлористым водородом широко используются для синтеза имидатов, сложных эфиров и для восстановления в альдегиды по реакции Стефена.

18.11. ИЗОЦИАНИДЫ (ИЗОНИТРИЛЫ)

Изоцианиды (изонитрилы) RN=C представляют собой структурные изомеры нитрилов, которые резко отличаются от них по свойствам и методам получения. Изоциано-группа — единственная в органической химии функциональная группа, содержащая формально двухвалентный атом углерода. В соответствии с методом валентных связей для изоцианидов можно записать две граничные структуры, одна из которых указывает на их карбенный характер, а другая — на нуклеофильные свойства изонитрилов:

$$R\ddot{N}{=}C\colon \longleftrightarrow R\overset{\oplus}{N}{\equiv}\overset{\ominus}{C}\,.$$

18.11.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОЦИАНИДОВ

Подавляющее большинство цианидов металлов алкилируются по атому углерода с образованием алкилцианидов. Исключение составляет цианид серебра. Цианид серебра в реакции с первичными, вторичными и третичными алкилбромидами и иодидами образует исключительно изоцианиды:

$$RI + 2AgCN \longrightarrow RN{=}C \cdot AgCN + AgI \xrightarrow[H_2O]{KCN} RN{=}C + K^{\oplus}[Ag(CN)_2]^{\ominus}.$$

Эта реакция была открыта А. Готье еще в 1876 г. и до сих пор является одним из лучших методов получения алифатических изонитрилов, не содержащих примеси изомерных нитрилов. С другой стороны, щелочные цианиды в реакции с первичными и вторичными алкилгалогенидами не образуют изонитрилов. Изонитрилы обладают отвратительным запахом, и при их содержании в реакционной смеси порядка 0,1% легко определяются по специфическому запаху.

В реакции цианида серебра с алкилиодидами и алкилбромидами образуется комплекс изоцианида с цианидом серебра, который при разложении цианидом калия дает свободный изоцианид. Выходы изоцианидов не превышают 50%, но метод очень прост и удобен в экспериментальном отношении. Образование изоцианида не связано с изменением механизма реакции с S_N2 для щелочных цианидов на S_N1 для цианидов серебра, так как метилиодид и этилиодид дают изоцианиды в этой реакции:

$$CH_3CH_2I + 2AgCN \xrightarrow[2\ ч]{100^{\circ}C} CH_3CH_2NC \cdot AgCN + AgI;$$

$$CH_3CH_2NC \cdot AgCN + KCN \xrightarrow{H_2O} \underset{(50\%)}{CH_3CH_2NC} + KAg(CN)_2.$$

Другой классический метод синтеза изоцианидов состоит во взаимодействии первичного амина с хлороформом в спиртовом растворе гидроксида калия или *трет*-бултилата калия в третичном бутиловом спирте (карбиниламинная реакция Гофмана, 1867 г.):

$$RNH_2 + CHCl_3 + KOH \longrightarrow RNC + KCl + H_2O.$$

Образование изоцианидов можно рассматривать как результат первоначальной атаки первичного амина дихлоркарбеном с

образованием бетаинового интермедиата $RN^{+}H_2C^{-}Cl_2$, из которого путем β-элиминирования получается изоцианид:

$$RNH_2 + :CCl_2 \longrightarrow \underset{H\quad H}{R\overset{\oplus}{N}\overset{\ominus}{C}Cl_2} \xrightarrow{KOH} RNC.$$

В своем классическом варианте выходы изоцианидов невысоки, однако они резко возрастают в двухфазной каталитической системе хлороформ—водный раствор гидроксида калия в присутствии солей тетраалкиламмония как катализаторов переноса в органическую фазу.

Наиболее широко используемым методом получения изоцианидов является дегидратация N-монозамещенных формамидов с помощью самых разнообразных дегидратирующих агентов ($SOCl_2$, $POCl_3$, TsCl, P_2O_5) в присутствии оснований — триэтиламина или пиридина:

$$RNH{-}\underset{H}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}} \xrightarrow{TsCl} RN{=}\underset{H}{\overset{OTs}{\overset{|}{C}}} \xrightarrow{(C_2H_5)_3N} \underset{(70\text{–}90\%)}{RNC} + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{O}Ts.$$

Очень удобна современная модификация дегидратации с помощью комбинации трифенилфосфина и четыреххлористого углерода:

$$RNH\underset{H}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}} + CCl_4 + (C_6H_5)_3P \xrightarrow{(C_2H_5)_3N}$$

$$\longrightarrow RNC + CHCl_3 + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{N}H\overset{\ominus}{Cl} + (C_6H_5)_3P{=}O.$$

18.11.2. СВОЙСТВА ИЗОЦИАНИДОВ

В течение длительного времени изоцианиды оставались малоизученным классом соединений. За последние два десятилетия положение резко изменилось и в настоящее время они играют роль ключевых реагентов во многих принципиально важных органических превращениях. В этом разделе мы кратко остановимся на некоторых наиболее важных из них. Изоцианиды проявляют свойства нуклеофильных реагентов.

18.11.2.а. РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Изоцианиды даже при низкой температуре энергично взаимодействуют с галогенами и галогеноводородами с образованием соответственно иминокарбонилгалогенидов и формимидогалогенидов:

$$RN{=}CHHal \xleftarrow[-20°C]{HHal} RNC \xrightarrow[CCl_4;\ -20°C]{Hal_2} RN{=}CHal_2 .$$

Изоцианиды исключительно легко реагируют с серой с образованием изотиоцианатов:

$$RNC + S \longrightarrow RN{=}C{=}S.$$

При взаимодействии изоцианидов с карбоновыми кислотами продуктами реакции являются ангидриды кислот $(RCO)_2O$ и формамиды RNHCHO. Эти реакции, однако, не нашли применения в органическом синтезе. Значительно более важную роль играют реакции изоцианидов с нуклеофильными агентами.

18.11.2.б. РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ. МЕТАЛЛИРОВАНИЕ ИЗОЦИАНИДОВ

Изоцианогруппа сама обладает нуклеофильным характером и поэтому довольно устойчива к действию таких нуклеофильных реагентов, как спирты и амины. Изоцианиды устойчивы к действию водной щелочи. Однако в условиях кислотного катализа изоцианиды вступают во взаимодействие со многими нуклеофильными агентами: водой, спиртами, аминами, сероводородом и т.д. Продуктами этих реакций являются формамиды, формамидины и тиоформамиды:

$$RNH{=}C(NHR^1)H \xleftarrow{R^1NH_2} RNC \xrightarrow[HCl]{H_2O} RHNC({=}O)H .$$

$$RNC \xrightarrow{H^{\oplus},\ H_2S} RNHC({=}S)H$$

Эти же реакции характерны для комплексов изоцианидов с солями переходных металлов, например хлоридом меди (I), где изоцианид играет роль карбенового лиганда. Изоцианид обрабатывают при 25°C спиртом, тиолом, амином, гидроксиламином или другим нуклеофильным агентом в присутствии хлорида меди (I).

Наиболее интересны реакции изоцианидов с металлоорганическими соединениями лития и магния. Изоцианиды, не содержащие водорода при α-углеродном атоме, легко присоединяют литийорганические соединения и реактивы Гриньяра с образованием солей альдиминов. Эти соли используются как интермедиаты в ряде важных превращений. При их гидролизе получают альдегиды, а при алкилировании с последующим гидролизом — кетоны:

$$R^1N{=}C + R^2Li \longrightarrow R^1N{=}C(Li)R^2 \begin{cases} \xrightarrow{H_2O} R^2C(=O)H \ (80\text{–}90\%) \\ \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ R^3X} R^2C(=O)R^3 \ (80\text{–}90\%) \end{cases}$$

В этих реакциях литиевые соли альдиминов выполняют роль синтетических эквивалентов ацильного карбаниона $RC^{\ominus}{=}O$. Другой такой реакцией оказывается присоединение литиевых солей альдиминов к карбонильной группе, в результате чего получаются ацилоины:

$$C_2H_5Li + (CH_3)_2C(CH_2C(CH_3)_3){-}NC \xrightarrow{\text{ТГФ}} C_2H_5C(Li){=}N{-}C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ C_6H_5CHO} C_2H_5C(=O){-}CH(OH)C_6H_5 \ (81\%).$$

Интересным и своеобразным примером присоединения карбанионов к изоцианогруппе является внутримолекулярная циклизация металлированного *орто*-метилфенилизоцианида в индол:

$$X{-}C_6H_3(CH_3)(N{\equiv}C) \xrightarrow[\text{ТГФ; } -78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} X{-}C_6H_3(CH_2Li)(N{\equiv}C) \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ \text{ТГФ; } 0^\circ C} X\text{-индол (N–H)} \ (85\text{–}100\%).$$

Так как исходный *орто*-метилфенилизоцианид получается из *орто*-метиланилина (*орто*-толуидина), приведенная выше реак-

ция представляет собой общий метод превращения замещенных *орто*-толуидинов в индолы. Образующийся в качестве промежуточного соединения *орто*-изоцианобензиллитий можно проалкилировать, а затем снова металлировать с помощью диизопропиламида лития с образованием 3-алкилиндолов:

$$o\text{-}CH_3C_6H_4NC \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} o\text{-}LiCH_2C_6H_4NC \xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{RX} o\text{-}RCH_2C_6H_4NC \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ; }-78^\circ C]{LiN(C_3H_7\text{-}i)_2} o\text{-}RCH(Li)C_6H_4NC \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ \text{ТГФ; }0^\circ C} \text{3-R-индол (N–H)} .$$

Изоцианиды, содержащие водород при α-углеродном атоме, при действии сильных оснований ($LiN(C_3H_7\text{-}i)_2$, $[(CH_3)_3Si]_2NNa$, NaH и др.) в индифферентной апротонной среде образуют в результате депротонирования α-изоцианокарбанионы. Изоцианогруппа стабилизирует отрицательный заряд на α-углеродном атоме за счет делокализации, и эти интермедиаты нашли широкое применение в современном органическом синтезе. Карбанионы изоцианидов вступают в реакции алкилирования, ацилирования, конденсации с карбонильными соединениями и другие реакции, характерные для стабилизированных карбанионов. При алкилировании α-металлированных изоцианидов и последующем кислотном гидролизе образуются первичные амины. Поскольку исходные изоцианиды сами получаются из первичных аминов, эта реакция, по сути дела, представляет собой способ удлинения углеродной цепи первичных аминов:

$$R^1CH_2NH_2 \xrightarrow[H_2O]{CHCl_3;\ NaOH;\ NR_4^{\oplus}Cl^{\ominus}} R^1CH_2NC \xrightarrow[2)\ R^2Br]{1)\ LiN(C_3H_7\text{-}i)_2}$$

$$\longrightarrow R^1CH(R^2)\text{–}NC \xrightarrow[H_2O]{HCl} R^1CH(R^2)\text{–}\overset{\oplus}{N}H_3\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{NaOH} R^1CH(R^2)NH_2 .$$

Особое значение этот метод приобрел в пептидном синтезе для удлинения углеродной цепи эфиров α-аминокислот. Для этого эфир α-аминокислоты обычным способом переводят в эфир

α-изоцианокислоты, который превращают в α-изоцианокарб-анион, затем алкилируют и подвергают сольволизу действием спиртового хлористого водорода:

$$R^1\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5 \xrightarrow[H_2O]{CHCl_3;\ NaOH} R^1\underset{\displaystyle NC}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5 \xrightarrow[\text{ДМСО}]{NaH}$$

$$\longrightarrow R^1\underset{\displaystyle NC}{\underset{|}{\overset{\ominus}{C}}}COOC_2H_5 \xrightarrow{R^2X} R^1\underset{\displaystyle NC}{\underset{|}{\overset{\displaystyle R^2}{\overset{|}{C}}}}COOC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[C_2H_5OH-H_2O]{HCl} R^1\underset{\displaystyle \overset{\oplus}{N}H_3Cl^{\ominus}}{\underset{|}{\overset{\displaystyle R^2}{\overset{|}{C}}}}COOC_2H_5\ .$$

Глава 19

АМИНЫ

Амины можно рассматривать как производные аммиака, у которого один, два или три атома водорода замещены на алкильные или арильные группы, подобно тому, как спирты и простые эфиры можно рассматривать аналогичным образом как производные воды. В зависимости от числа алкильных или арильных групп, находящихся у атома азота, амины подразделяются на первичные — RNH_2, вторичные — R_2NH и третичные — R_3N. Следует особо подчеркнуть, что эта классификация отражает только число заместителей у азота и никак не связана с природой заместителя. В

первичных, вторичных и третичных аминах алкильные группы могут быть как первичными, так и вторичными, и третичными.

Первичные амины:

$CH_3CH_2CH_2NH_2$; $(CH_3)_2CHNH_2$; $(CH_3)_3CNH_2$

Вторичные амины:

$(CH_3CH_2CH_2)_2NH$; $(CH_3)_2CH{-}NH{-}CH_2CH_3$; $(CH_3)_3C{-}NH{-}CH_2CH_3$

Третичные амины:

$(CH_3)_3N$; $C_6H_{11}N(CH_3)_2$; $(CH_3)_3C{-}N(CH_3)_2$

Соли тетраалкиламмония $R_4N^+X^-$ следует рассматривать как производные иона аммония, у которого все четыре атома водорода замещены на алкильные радикалы:

$(C_4H_9)_4N^+Br^-$; $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_3Br^-$; $C_6H_5CH_2N^+(C_2H_5)_3Cl^-$;

$(C_8H_{17})_3N^+CH_3Cl^-$

19.1. НОМЕНКЛАТУРА

Подобно другим классам органических соединений амины имеют различную номенклатуру. Простейшие амины обычно называют по числу алкильных групп у атома азота с использованием суффикса «амин»:

$(CH_3CH_2CH_2)_3N$
три-*н*-пропиламин

$(CH_3)_2NH$
диметиламин

$C_6H_{11}{-}NH_2$
циклогексиламин

$C_3H_5{-}N(CH_3)CH_2CH_3$
циклопропилэтилметиламин

$[(CH_3)_2CH]_2NH$
диизопропиламин

Согласно номенклатуре ИЮПАК (IUPAC) амины рассматривают как производные углеводородов с префиксом «амино» — для NH_2-группы:

$CH_3CH_2CH_2NH_2$
1-аминопропан

$CH_3{-}CH(NH_2){-}CH_3$
2-аминопропан

$CH_3{-}CH(CH_3){-}CH(NH_2){-}CH_2{-}CH_3$
3-амино-2-метилпентан

Вторичные и третичные амины в этой системе называют таким образом, чтобы префикс названия включал наибольшую алкильную группу:

$CH_3CH_2CH_2N(CH_3)_2$
1-(N,N-диметиламино)пропан

$(CH_3)_2CHCH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$
2-(диэтиламино)-4-метилпентан

$FCH_2CH_2-CH(CH_3)-NHCH_2CH_3$
2-(этиламино)-4-фторбутан

$CH_3CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_2-NH(CH_3)$
1-(метиламино)-3-метилпентан

$CH_3CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)(CH_2CH_3)$
2-(метилэтиламино)бутан

Служба реферативного журнала *«Chemical Abstracts»* ввела новую, исключительно удобную систему названий для аминов, которая резко отличается от номенклатуры, рекомендованной ИЮПАК.

В новой системе амины называют таким же образом, как и спирты. К названию углеводорода добавляется окончание «амин».

$CH_3(CH_2)_3NH_2$
1-бутанамин

$CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2NH_2$
3-метил-1-гексанамин

$(CH_3)_2CHNH_2$
2-пропанамин

$CH_3CH(CH_3)CH_2NH_2$
2-метил-1-пропанамин

$CH_3-CH(NH_2)-CH=CH-CH_3$
3-пентен-2-амин

$CH_3CH(NH_2)CH_2CH_3$
2-бутанамин

Названия вторичных и третичных аминов строятся таким образом, что для алкана выбирается, как обычно, наиболее длинная цепь атомов углерода. Другие алкильные группы рассматриваются как заместители с префиксом N-:

$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_3$
N,N-диметил-1-пропанамин

$(CH_3CH_2CH_2)_2NH$
N-пропил-1-пропанамин

$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$
2-метил-N-пропил-1-пропанамин

$(CH_3CH_2CH_2)_2NCH_2CH_3$ — N-этил-N-пропил-1-пропанамин

$CH_3CH_2CH_2NHCH_3$ — N-метил-1-пропанамин

По номенклатуре, предложенний службой *«Chemical Abstracts»*, анилин называется бензоламином. Его производные рассматриваются как замещенные бензоламины:

C_6H_5—$N(CH_2CH_3)_2$ — N,N-диэтилбензоламин

CH_3—C_6H_4—NH_2 — 4-метилбензоламин

Br—C_6H_4—NH_2 — 3-бромбензоламин

Простые амины проще всего называть в соответствии с числом заместителей у атома азота. В более сложных случаях следует, по-видимому, пользоваться номенклатурой *«Chemical Abstracts»*.

19.2. СТРОЕНИЕ

Аммиак имеет, как известно, пирамидальное строение. Длина N—H-связи составляет 1,008 Å, а угол H—N—H 107,3°. Атом азота находится приблизительно в sp^3-гибридном состоянии, и его несвязывающая пара электронов располагается на sp^3-гибридной орбитали. Подобное же строение характерно для первичных, вторичных и третичных аминов:

1,008 Å; H—N—H 107,3°

1,474 Å; H_3C—N; 113°; 105,9°

1,47 Å; H_3C—N—CH_3; CH_3; 108°

Длина связи N—H в метиламине равна 1,011 Å, а связи C—N — 1,474 Å. Валентные углы H—N—H и H—N—C составляют 105,9° и 112,9° соответственно. Валентный угол H—N—H в метиламине близок к углу в аммиаке. В триметиламине длина связи C—N равна 1,47 Å, а валентный угол C—N—C равен 108°.

Из-за пирамидального строения амины, имеющие три различные заместителя у атома азота, должны быть хиральны, поскольку четвертую вершину воображаемого тетраэдра занимает несвязывающая пара электронов:

Энантиомеры соединений углерода с четырьмя различными заместителями стабильны, поскольку для их превращения друг в друга требуется разрыв химической связи (см. гл. 8, ч. 1). В противоположность этому два энантиомера хирального амина, как правило, легко превращаются друг в друга, и этот процесс называется инверсией азота. Энергия активации для такой инверсии мала и для третичных аминов обычно составляет величину порядка 5—6 ккал/моль, что соответствует 10^2—10^3 циклов инверсии в секунду при 20°С. В планарном переходном состоянии инверсии азот находится в sp^2-гибридном состоянии, а неподеленная пара электронов занимает p_Z-орбиталь:

$$C_6H_5N(H)CH_3 \rightleftharpoons [C_6H_5-N(CH_3)(H)]^{\neq} \rightleftharpoons C_6H_5N(H)CH_3$$

Известны амины, для которых инверсия характеризуется высоким энергетическим барьером. Классическим примером может служить основание Трегера (I):

I

Для этого амина инверсия энантиомеров исключается вследствие жесткой фиксации всех трех .валентностей азота в бициклической структуре, где все три заместителя при азоте являются частью бициклической системы.

Другая, более интересная возможность увеличения энергетического барьера инверсии аминов до 20—25 ккал/моль и выше заключается в изменении валентного угла в циклических аминах. В ходе инверсии валентный угол C—N—C в переходном состоянии, согласно вышеприведенному уравнению, должен стать равным 120°. Для ациклических аминов или циклических аминов с более чем пятичленным циклом этот переход совершается относительно

легко, барьер инверсии порядка 8–9 ккал/моль. Он все более затрудняется по мере уменьшения размера цикла. Хотя в малых циклах существует собственное напряжение, способствующее увеличению энергии основного состояния циклического амина с тетраэдрической гибридизацией атома азота, в плоском переходном состоянии влияние напряжения цикла еще более значительно. В результате этого барьер инверсии резко возрастает, достигая для замещенных азиридинов — трехчленных циклических аминов — величины порядка 20–25 ккал/моль. При таких высоких значениях энергии активации инверсии возможно разделение инвертомеров обычными физическими методами уже при 0–20°С. В качестве примеров приведем соединения II и III (производные азиридина), для которых барьер инверсии пирамидального азота составляет более 25 ккал/моль.

Ph, Ph, N, Cl — II; CH_3, CH_3, N, OCH_3 — III

Наличие электроноакцепторных атомов хлора или фтора у азота приводит к дестабилизации плоского переходного состояния по сравнению с основным состоянием, поскольку в плоском переходном состоянии имеет место сильное отталкивание неподеленных электронных пар азота и галогена. Согласно расчетным данным, барьер инверсии пирамиды для трехфтористого азота NF_3 достигает 60 ккал/моль. Для полученных в настоящее время диалкоксиаминов общей формулы $RN(OR)_2$ экспериментально определенный барьер инверсии составляет 22–25 ккал/моль. Можно ожидать, что для неизвестных взрывоопасных триалкоксиаминов $N(OR)_3$ он будет еще выше, что позволит провести их разделение на антиподы.

Для солей тетраалкиламмония подобная инверсия азота невозможна, и хиральные соли тетраалкиламмония могут быть разделены на энантиомеры. Эти энантиомеры совершенно стабильны, например:

CH_3, $C_6H_5CH_2$, $N^{\oplus}$, C_6H_5, $CH_2CH{=}CH_2$, $I^{\ominus}$ — (S)

CH_3, C_6H_5, $^{\oplus}N$, $CH_2C_6H_5$, $CH_2{=}CHCH_2$, $I^{\ominus}$ — (R)

19.3. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АМИНЫ

Многие амины обладают высокой биологической активностью и некоторые из них используются в качестве лекарственных препаратов. Приведем только некоторые, наиболее важные биологически активные амины:

адреналин

норадреналин

фенамин (амфетамин)

серотонин

никотин

гистамин

мескалин

хлорфенирамин

элениум

хлорпромазин

хинин

$R^1 = R^2 = H$ морфин

$R^2 = H$; $R^1 = CH_3$ кодеин

$R^1 = R^2 = C(O){-}CH_3$ героин

промедол

фентанил

$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2O{-}C(O){-}C_6H_4{-}NH_2$

новокаин

кокаин

пиридоксин (витамин B_6)

тиаминхлорид (витамин B_1)

никотиновая кислота

Многие из этих соединений обладают сильным физиологическим эффектом. *Адреналин* и *норадреналин* (приставка «нор» обозначает снятие алкильной группы с азота) представляют собой гормоны коры надпочечников. Адреналин быстро выделяется в кровь при возбуждении симпатической нервной системы, в результате чего повышается кровяное давление и резко возрастает частота пульса, а также возрастает содержание в крови сахара. Эти процессы происходят в организме при стрессе, испуге, во время бега, соревнований или сражений и т.п. Аналогичным действием обладает и норадреналин. *Серотонин* поддерживает нормальное протекание умственного процесса, было даже высказано предположение о том, что шизофрения связана с отклонениями в метаболизме серотонина. *Амфетамин* (*фенамин*) относится к препаратам, стимулирующим деятельность центральной нервной системы, в то время как *мескалин* представляет собой типичный галлюциноген. Поразительно то обстоятельство, что их структура подобна строению адреналина, поскольку все они являются производными 2-фенилэтиламина $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$. Даже известные алкалоиды *морфин* и *кодеин* имеют структурный фрагмент 2-фенилэтиламина. Морфин обладает сильнейшим обезболивающим действием и относится к так называемым анальгетикам. Кодеин является слабым обезболивающим средством . Их основной недостаток заключается в возникновении у человека болезненного пристрастия к этим природным алкалоидам. Их близкий аналог *героин* в природе не встречается. Он относится к числу наиболее сильных и опасных наркотических средств. Привыкание к нему настолько сильно, что во многих странах не только производство, но даже научные эксперименты с ним категорически запрещены. *Кокаин* — это природный наркотик, находящийся в листьях южноамериканского кустарника кока. Он обладает и обезболивающим эффектом, но применение его в конечном итоге приводит к наркомании. Чтобы полностью избавиться от наркотического действия кокаина, сохранив его эффект анальгетика, был синтезирован гораздо более простой ациклический аналог — хорошо известный *новокаин*. Этот препарат широко применяется в медицине для обезболивающих уколов. Анальгетиками являются также *промедол* и *фентанил*, который в 300 раз активнее морфина.

К аминам относятся также *некоторые из витаминов*, например тиаминхлорид (витамин B_1). В табаке содержится алкалоид никотин, вызывающий болезненную привычку к курению. *Гистамин* относится к токсичным аминам, связанным с белком во всех клетках организма. Выделение свободного гистамина в организме вызывает аллергическую реакцию и понижение температуры. *Либриум* (*элениум*) и *хлорпромазин* представляют собой примеры мощных транквилизаторов, снимающих чувство тревоги, страха и неуверенности, но не обладающих снотворным эффектом.

Ацетилхолин и *холин* содержат тетраалкиламмонийную группу. Оба они ионны, растворимы в воде и очень просты по структуре. Ацетилхолин выполняет жизненно важную функцию в процессе передачи нервного импульса к мышечной ткани. Он выделяется из нервных окончаний, разветвляющихся в непосредственной близости к мембране мышечной клетки в так называемую синаптическую щель (синапс — это вид контактного соединения нервных и мышечных клеток), взаимодействует с рецепторами мышечной мембраны, изменяет ее заряд, вызывает при этом электрический импульс, который стимулирует сокращение мышечного волокна. Чтобы оно вернулось в исходное состояние (расслабилось), ацетилхолин должен быть разрушен. Это легко достигается с помощью фермента *холинэстеразы*, которая катализирует гидролиз ацетилхолина до холина и уксусной кислоты:

$$\underset{\text{ацетилхолин}}{(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}\text{-}CH_2CH_2OC(=O)CH_3} + H_2O \xrightarrow{\text{холинэстераза}}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{холин}}{(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}\text{-}CH_2CH_2OH} + CH_3COOH$$

холин холин

Ацетилхолин связывается с ферментом с помощью своей четвертичной аммониевой группы. Другие соединения, содержащие подобные четвертичные аммониевые группы, могут заменить ацетилхолин и, таким образом, ингибировать каталитическое действие холинэстеразы.

19.4. ОСНОВНОСТЬ АМИНОВ

Все амины представляют собой типичные основания Льюиса благодаря наличию неподеленной пары электронов на атоме азота. В этом отношении амины подобны спиртам и простым эфирам, которые также относятся к основаниям Льюиса. Азот менее электроотрицателен по сравнению с атомом кислорода, поэтому амины представляют собой гораздо более сильные основания Льюиса по отношению к протону, чем спирты и простые эфиры. Другими словами, катион алкоксония является более сильной кислотой, чем катион алкиламмония:

$$ROH + H^{\oplus} \rightleftharpoons R\overset{\oplus}{O}H_2\ ;$$

$$RNH_2 + H^{\oplus} \rightleftharpoons R\overset{\oplus}{N}H_3\ .$$

Амины более сильные основания, чем вода, поэтому водный раствор амина проявляет основные свойства. Константа равновесия для кислотно-основного взаимодействия воды и амина обозначается $K_в$ и служит количественной характеристикой основных свойств аминов в водной среде:

$$RNH_2 + HOH \overset{K_в}{\rightleftharpoons} RNH_3^{\oplus} + OH^{\ominus};$$

$$K_в = \frac{[RNH_3^+][OH^-]}{[RNH_2]}.$$

Как обычно, концентрация воды не входит в это выражение для $K_в$, поскольку вода присутствует в большом избытке (все измерения относятся к разбавленным растворам) и ее концентрация остается практически постоянной. Вместо величины $K_в$ удобнее пользоваться величиной K_a, которая характеризует кислотность сопряженного иона алкиламмония (см. гл. 3):

$$R\overset{\oplus}{N}H_3 + HOH \overset{K_a}{\rightleftharpoons} RNH_2 + H_3O^{\oplus}$$

$$K_a = \frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]}; \quad pK_в + pK_a = 14$$

Величины pK_a для ряда алифатических аминов, измеренные в водных растворах, приведены в табл. 19.1.

Все алифатические амины характеризуются более низкими значениями $pK_в$, чем аммиак, т.е. являются более сильными основаниями, чем аммиак. Основность аминов в воде уменьшается в ряду: $R_2NH > RNH_2 \sim R_3N$, который не согласуется с влиянием $+I$-эффекта алкильной группы на основность аминов, поскольку третичные амины проявляют свойства более слабых оснований по сравнению со вторичными аминами. Это обычно связывают со стерическими препятствиями для переноса протона и сольватации в случае третичных аминов. В газовой фазе основность аминов понижается в ожидаемой последовательности: $R_3N > R_2NH > RNH_2 > NH_3$ (см. гл. 3). Необходимо проводить четкое различие между кислотностью самих аминов и кислотностью ионов аммония. Аммиак, первичные и вторичные амины относятся к числу очень слабых N—H-кислот. Для аммиака $pK_a \sim 35$, а для диизопропиламина $pK_a \sim 40$. Анионы, образующиеся при депротонировании аминов, проявляют свойства очень сильных

Таблица 19.1

Основность аминов в воде при 25°C

Амин	pK_a (25°C)	Амин	pK_a (25°C)
NH_3	9,24	$(CH_3)_2NH$	10,73
CH_3NH_2	10,62	$(CH_3CH_2)_2NH$	10,85
$CH_3CH_2NH_2$	10,64	$[(CH_3)_2CH]_2NH$	11,13
$CH_3CH_2CH_2NH_2$	10,54	NH	11,31
$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	10,60	NH	11,12
$(CH_3)_2CHNH_2$	10,63		
$(CH_3)_3CNH_2$	10,68	$(CH_3)_3N$	9,80
цикло-$C_6H_{11}NH_2$	10,64	$(CH_3CH_2)_2N$	10,75
$C_6H_5CH_2NH_2$	9,33	$N-CH_3$	10,38
$CH_2{=}CHCH_2NH_2$	9,49	$N-CH_3$	10,46
$H_2N(CH_2)_6NH_2$	11,10		
$H_2NCH_2CH_2NH_2$	9,92	C_5H_5N (пиридин)	5,23
$H_2NCH_2CH_2CH_2NH_2$	10,55	хинолин C_9H_7N	4,90

оснований. Это обстоятельство широко используется в органическом синтезе, где особую роль приобрел диизопропиламид лития (ЛДА). Этот реагент, хорошо растворимый в ТГФ и эфире, образуется при взаимодействии *н*-бутиллития и диизопропиламина:

$$\underset{\text{p}K_a\sim 40}{[(CH_3)_2CH]_2NH} + \textit{н}\text{-}C_4H_9Li \xrightarrow[\text{гексан}]{\text{ТГФ-}} [(CH_3)_2CH]_2N^-Li^+ + \underset{\text{p}K_a\sim 50}{C_4H_{10}}$$

ЛДА обладает свойствами сильного основания, но слабого нуклеофильного агента, так как две изопропильные группы создают сильные стерические препятствия для образования новой связи с помощью неподеленной пары электронов атома азота. Аналогичными свойствами обладают

$$[(CH_3)_3Si]_2N^{\ominus}Li^{\oplus}$$

CH_3, CH_3, $N^{\ominus}Li^{\oplus}$, CH_3, CH_3

и другие пространственно затрудненные амид-анионы. Катионы алкиламмония характеризуются величинами р$K_а$ порядка 10–11 и намного превосходят по своей кислотности соответствующие им амины.

Ариламины обладают значительно более низкой основностью по сравнению с алифатическими аминами. Для анилина величина р$K_в$ составляет 9,37, а кислотность катиона $C_6H_5NH_3^+$ (р$K_а$ = 4,63) соответственно гораздо выше, чем у катионов алкиламмония:

$$C_6H_5NH_3^+ + HOH \xrightleftharpoons{K_а} C_6H_5NH_2 + H_3O^+ ;$$

$$K_а = 2{,}5 \cdot 10^{-5};\ pK_а = 4{,}63;$$

$$CH_3NH_3^+ + HOH \xrightleftharpoons{K_а} CH_3NH_2 + H_3O^+;$$

$$K_а = 2{,}7 \cdot 10^{-11};\ pK_а = 10{,}62.$$

Понижение основности анилина по сравнению с метиламином и другими алифатическими аминами на шесть порядков обусловлено совместным действием двух факторов: $-I$-эффекта фенильной группы и $+M$-эффекта аминогруппы анилина. Фенилуксусная кислота (р$K_а$ = 4,31) является более сильной кислотой, чем уксусная (р$K_а$ = 4,74), и более слабые основные свойства анилина частично можно отнести за счет $-I$-эффекта фенильной группы. Однако этот эффект слишком мал и не играет решающей роли по сравнению с делокализацией неподеленной пары электронов азота по бензольному кольцу. Делокализация уменьшает способность этой электронной пары к связыванию протона или другого акцептора.

Обычно делокализацию электронов изображают или с помощью изогнутых стрелок, или формулами с пунктирными («частичными») связями:

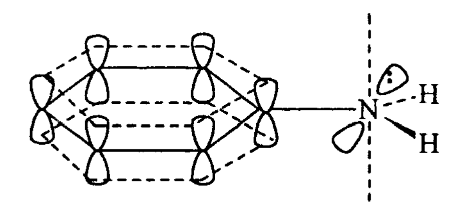
δ+
:NH2
δ–
δ–
δ–

δ+
NH2
δ–
δ–
δ–

Как видно, неподеленная электронная пара атома азота в молекуле анилина «смещается» преимущественно в *орто-* и *пара-*положения

бензольного кольца, что обусловливает *орто/пара*-ориентацию при электрофильном замещении в анилине.

Наиболее эффективное сопряжение пары электронов азота с бензольным кольцом будет наблюдаться тогда, когда эта пара располагается на p_z-орбитали, параллельной *p*-орбиталям ароматической системы. Однако пара электронов азота стремится занять гибридную орбиталь с некоторым вкладом *s*-характера, что энергетически предпочтительно. Для анилина реализуется компромисс, при котором неподеленная пара электронов азота занимает орбиталь с бо́льшей долей *p*-характера, чем в аммиаке, но имеющей все же некоторый вклад *s*-орбитали. Вследствие этого валентный угол HNH в анилине (113,9°) больше, чем в аммиаке (107,3°). Плоскость HNH наклонена по отношению к бензольному кольцу на 39,4°:



Заместители в бензольном кольце анилина оказывают такое влияние на его основные свойства, которое поддается количественной и качественной оценке на основе обычных электронных эффектов заместителей. Электронодонорные заместители вызывают повышение, а электроноакцепторные заместители понижают основность замещенного анилина (табл. 19.2).

Таблица 19.2

Значение pK_a замещенных анилинов в воде при 25°

Заместитель	pK_a		
	орто-	*мета-*	*пара-*
CH_3–	4,44	4,72	5,10
OCH_3–	4,52	4,23	5,34
F–	3,20	3,57	4,65
Cl–	2,65	3,52	3,98
Br–	2,53	3,58	3,86
I–	2,60	3,60	3,78
CN–	0,80	2,75	1,74
CF_3–	–	3,50	2,45
NO_2–	−0,26	2,47	1,02
CF_3SO_2–	–	1,80	−0,01

N-Метил и N,N-диметиланилин, как и следовало ожидать, являются более сильными основаниями, чем сам анилин. Для $C_6H_5N(CH_3)_2$ $pK_a = 5{,}07$, для $C_6H_5N(C_2H_5)_2$ 6,57. Анилин почти нацело образует соль (хлорид фениламмония) уже в 0,1 н растворе соляной кислоты, 4-нитроанилин нацело протонируется в 50%-й серной кислоте, а 2,4-динитроанилин ($pK_a = -4{,}4$) растворяется только в концентрированной серной кислоте (см. гл. 3, ч. 1). Соли аминов, как правило, легко растворимы в воде даже в тех случаях, когда исходный амин в воде нерастворим. Это широко используется при отделении аминов от примесей неосновного характера. Амин превращают в соль при обработке смеси водным раствором сильной кислоты, отделяют водный слой, из которого после щелочной обработки выделяют чистый свободный амин.

19.5. ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОВ

Существует огромное число разнообразных методов получения аминов. В этом разделе будут рассмотрены только наиболее общие и важные из них. Приведенные ниже способы синтеза аминов различаются областью своего применения, доступностью метода и количеством побочных продуктов при реализации требуемого превращения.

19.5.1. ПРЯМОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ АММИАКА И АМИНОВ

Амины получаются при взаимодействии первичных и вторичных алкилгалогенидов с аммиаком. Эта реакция, открытая А. Гофманом в 1849 г., является наиболее простым методом синтеза первичных, вторичных и третичных аминов, а также солей тетраалкиламмония. Реакция алкилгалогенидов с аммиаком или аминами относится к процессам бимолекулярного нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода, в которых аммиак или амин выполняют роль нуклеофильного агента. Переходное состояние такого процесса более полярно, чем исходные реагенты, поэтому скорость реакции резко возрастает в более полярной среде. В качестве растворителя обычно используют этанол или метанол, но более эффективны диполярные апротонные растворители ДМФА, ДМАА. Алкилирование аммиака с целью получения аминов нашло широкое применение в промышленности, но все реже и реже используется в лабораторных условиях, поскольку в этой реакции всегда образуется смесь первичного, вторичного и третичного амина, а при наличии избытка алкилгалогенида — соли тетраалкиламмония:

$$RBr + NH_3 \longrightarrow RNH_3^+ + Br^- \quad (1);$$

$$RNH_3^+Br^- + NH_3 \rightleftharpoons RNH_2 + NH_4^+Br^- \quad (2);$$

$$RNH_2 + RBr \longrightarrow R_2NH_2^+Br^- \quad (3);$$

$$R_2NH_2^+Br^- + NH_3 \rightleftharpoons R_2NH + NH_4^+Br^- \quad (4);$$

$$R_2NH + RBr \longrightarrow R_3NH^+Br^- \quad (5);$$

$$R_3NH^+Br^- + NH_3 \rightleftharpoons R_3N + NH_4^+Br^- \quad (6);$$

$$R_3N + RBr \longrightarrow R_4N^+Br^- \quad (7).$$

Катион алкиламмония, как было отмечено выше, обладает свойствами слабой кислоты. В результате переноса протона к молекуле аммиака образуются первичный амин и катион аммония. Первичный амин проявляет свойства более сильного нуклеофильного агента, чем аммиак, и при взаимодействии с алкилгалогенидами дает катион диалкиламмония, из которого далее получается вторичный амин. Этот процесс может продолжаться далее, приводя к третичному амину и даже к соли тетраалкиламмония. Вся последовательность происходящих превращений описывается приведенными выше уравнениями (1)—(7). Соотношение продуктов реакции зависит от соотношения исходных реагентов. Увеличение количества алкилгалогенида способствует росту доли третичного амина и четвертичной аммониевой соли, в то время как в присутствии избытка аммиака преимущественно образуется смесь первичного и вторичного амина. Однако даже при большом избытке аммиака реакцию невозможно остановить на стадии образования только первичного амина. В типичном примере взаимодействия одного моля 1-бромоктана и трех молей аммиака при 20°С получается смесь, состоящая из 45% октиламина, 43% диоктиламина и следов триоктиламина. При большем количестве аммиака доля первичного амина возрастает, но вторичный амин всегда присутствует в продуктах реакции:

$$\underset{1\ \text{M}}{CH_3(CH_2)_6CH_2Br} + \underset{3\ \text{M}}{NH_3} \xrightarrow[25^\circ C]{C_2H_5OH} \underset{(45\%)}{CH_3(CH_2)_6CH_2NH_2} +$$

$$+ \underset{(43\%)}{[CH_3(CH_2)_6CH_2]_2NH} + \underset{(1\%)}{[CH_3(CH_2)_6CH_2]_3N}$$

Таким образом, прямое алкилирование оказывается малоудовлетворительным методом для получения чистых первичных, вторичных и третичных аминов.

19.5.2. НЕПРЯМОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ. СИНТЕЗ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ ПО ГАБРИЭЛЮ

В 1887 г. Габриэль предложил простой и очень удобный общий метод получения первичных аминов. Фталимид калия алкилируется под действием алкилгалогенидов с образованием N-алкилфталимида с очень высоким выходом:

$$C_6H_4(CO)_2NK + RX \xrightarrow[80-100^{\circ}C]{ДМФА} C_6H_4(CO)_2NR + KX.$$

Далее N-алкилфталимид превращается в первичный амин при взаимодействии с гидразингидратом в спиртовом растворе:

$$C_6H_4(CO)_2NR + NH_2NH_2 \cdot H_2O \xrightarrow[C_2H_5OH]{} C_6H_4(CO)_2(NH)_2 + RNH_2 .$$

Гидразин является наилучшим реагентом для снятия фталоильной защиты с атома азота. Ранее для этой цели использовали щелочной или кислотный гидролиз. Фталимид получается в промышленных условиях при взаимодействии фталевой кислоты или ее ангидрида с газообразным аммиаком при 300–350°C. Фталимид представляет собой средней силы N–H-кислоту с $pK_a \sim 8,3$. При взаимодействии фталимида с гидроксидом калия в водно-спиртовой среде получается K-соль фталимида. Синтез Габриэля можно рассматривать как один из лучших способов получения первичных аминов из первичных и вторичных, но не третичных алкилгалогенидов. Этот метод широко используется также и для получения эфиров α-аминокислот:

$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NK} + \text{BrCH(COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[80^\circ\text{C}]{\text{ДМФА}} \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NCH(COOC}_2\text{H}_5)_2;$$

$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NCH(COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[2)\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}]{1)\ \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa, C}_2\text{H}_5\text{OH}} \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NC(COOC}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5) \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}^+,\ t^\circ} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3)\text{COO}^\ominus\ (64\%)$$

фенилаланин

$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NCH(COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OK, C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{CH}_2\text{=CHCOOC}_2\text{H}_5} \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NC(COOC}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5) \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}^+,\ t^\circ} \text{HOOC(CH}_2)_2\text{CH}(\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3)\text{COO}^\ominus\ (75\%)$$

глутаминовая кислота

В качестве примера применения реакции Габриэля для получения первичных аминов приведем синтез дофамина — важного синтетического регулятора деятельности центральной нервной системы:

$$3,4\text{-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} + \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NK} \xrightarrow[80-100^\circ\text{C}]{\text{ДМФА}} 3,4\text{-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{–N(CO)}_2\text{C}_6\text{H}_4 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}} 3,4\text{-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2(\text{NH})_2$$

дофамин

19.5.3. ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРИЛОВ

Нитрилы могут быть восстановлены до первичных аминов либо каталитическим гидрированием, либо с помощью алюмогидрида лития или диборана в эфире (гл. 18):

$$RC{\equiv}N \xrightarrow[\text{Ni Ренея}]{H_2} RCH_2NH_2$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CN \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2 \quad (91\%)$$

$$o\text{-}CH_3C_6H_4CN \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2NH_2 \quad (88\%)$$

Напомним, что при обратном порядке смешивания реагентов, т.е. при добавлении к нитрилу одного эквивалента алюмогидрида лития в ТГФ при −50°−(−78°C) образуются не амины, а альдимины (см. гл. 18). При каталитическом гидрировании нитрилов помимо первичного амина обычно образуется значительное количество вторичного амина:

$$C_6H_5CH_2CN + H_2 \xrightarrow[\text{140°C, спирт}]{\text{Ni Ренея}} \underset{(70\%)}{C_6H_5CH_2CH_2NH_2} +$$

$$+ C_6H_5CH_2CH_2NHCH_2CH_2C_6H_5 \quad (20\%)\ .$$

Для объяснения образования первичного и вторичного амина был предложен следующий механизм:

$$RCN + H_2 \longrightarrow RCH{=}NH \qquad (1);$$

$$RCH{=}NH + H_2 \longrightarrow RCH_2NH_2 \qquad (2);$$

$$RCH{=}NH + RCH_2NH_2 \rightleftharpoons RCH{=}NCH_2R + NH_3 \qquad (3);$$

$$RCH{=}NCH_2R + H_2 \longrightarrow RCH_2N(H)CH_2R \qquad (4);$$

Побочную реакцию, приводящую к образованию вторичного амина, можно практически полностью подавить, если гидриро-

вание проводить в присутствии большого избытка аммиака, смещающего равновесие в уравнении (3) влево.

$$NC(CH_2)_8CN + H_2 \xrightarrow[100\ \text{атм.},\ 125\,^\circ C]{Ni,\ NH_3,\ C_2H_5OH} H_2N(CH_2)_{10}NH_2\quad (80\%).$$

Существует и другой, более эффективный способ избежать образования вторичного амина. Каталитическое гидрирование проводят в уксусном ангидриде, выполняющем роль растворителя и реагента. Первичный амин немедленно ацилируется, что предотвращает образование вторичного амина:

$$C_6H_5CH_2CN + H_2 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{Ni} C_6H_5CH_2CH_2NH\text{-}C(=O)CH_3 \quad (97\%).$$

Восстановление нитрилов до первичных аминов нашло применение для превращения циклических кетонов в циклоалкилкарбиниламины с помощью следующей последовательности превращений:

$$\text{циклогексанон} + HCN \rightleftharpoons \text{1-гидрокси-1-циано-циклогексан (OH, CN)} \xrightarrow{LiAlH_4} \text{1-гидрокси-1-}(CH_2NH_2)\text{циклогексан} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[t\,^\circ C]{H_3PO_4} \text{циклогексен-1-ил}\text{—}CH_2NH_2 \xrightarrow{Ni,\ H_2} \text{циклогексил—}CH_2NH_2$$

19.5.4. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АМИДОВ

Как было уже отмечено ранее (см. гл. 18), амиды восстанавливаются до аминов под действием алюмогидрида лития в эфире или ТГФ:

$$C_6H_{11}\text{—}C(=O)\text{—}N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{эфир},\ 36\,^\circ C]{LiAlH_4} C_6H_{11}\text{—}CH_2N(CH_3)_2 \quad (88\%)$$

$$3,4,5\text{-}(CH_3O)_3C_6H_2\text{—}CH_2C(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{эфир},\ 36\,^\circ C]{LiAlH_4} 3,4,5\text{-}(CH_3O)_3C_6H_2\text{—}CH_2CH_2NH_2$$

(40%) мескалин

$$CH_3(CH_2)_{10}C(=O)NHCH_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} CH_3(CH_2)_{10}CH_2NHCH_3 \ (95\%)$$

Вместо алюмогидрида лития в качестве восстановителя для незамещенных амидов лучше использовать диборан:

$$(CH_3)_3CC(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{ТГФ, 65°C}]{B_2H_6} (CH_3)_3CCH_2NH_2 \ (79\%)$$

$$CH_3(CH_2)_4C(=O)N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{ТГФ, 65°C}]{B_2H_6} CH_3(CH_2)_5N(CH_3)_2 \ (95\%)$$

19.5.5. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЗИДОВ

Удобным современным методом синтеза первичных аминов является восстановление азидов с помощью алюмогидрида лития или каталитически над $Pd/BaSO_4$. Исходные азиды образуются при замещении галогена в первичных или вторичных алкилгалогенидах под действием азид-иона (см. гл. 20):

$$C_6H_5CH_2CH_2Br + NaN_3 \xrightarrow{C_2H_5OH} C_6H_5CH_2CH_2-N=N^+=N^{\ominus} \ (86\%)$$

$$C_6H_5CH_2CH_2\text{-}N=N^+=N^- + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} C_6H_5CH_2CH_2NH_2 \ (89\%)$$

$$C_6H_{11}Br \xrightarrow[\text{18-краун-6, } CH_3CN]{NaN_3,\ 30°C} C_6H_{11}N_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} C_6H_{11}NH_2 \ (54\%)$$

$$C_5H_9CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[C_2H_5OH]{NaN_3} C_5H_9(CH_2)_3N_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4}$$

$$\xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \text{цикло-}C_5H_9\text{-}(CH_2)_3NH_2 \quad (89\%)$$

Выходы в этом двухстадийном процессе обычно очень хорошие и его ограничение заключается только во взрывчатости азидов низкой молярной массы.

19.5.6. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИМИНОВ. «ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ» КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Имины, образующиеся из альдегидов или кетонов и аммиака, восстанавливаются до первичных аминов при гидрировании в присутствии обычных катализаторов гетерогенного гидрирования. Эту реакцию проводят в одну стадию, восстанавливая смесь карбонильного соединения и аммиака водородом под давлением над никелем Ренея. Поэтому весь процесс получил название «восстановительное аминирование» карбонильных соединений:

$$R^1C(=O)R^2 + NH_3 \xrightleftharpoons{-H_2O} \left[R^1C(=NH)R^2 \right] \xrightarrow{H_2/Ni} R^1R^2CH\text{-}NH_2$$

$$C_6H_5\text{-}C(=O)\text{-}H + NH_3 \xrightleftharpoons{-H_2O} \left[C_6H_5\text{-}C(=NH)\text{-}H \right] \xrightarrow[90\text{ атм., }70^\circ C]{H_2/Ni} \underset{(89\%)}{C_6H_5CH_2NH_2}.$$

Восстановительное аминирование широко применяется в промышленности для синтеза различных первичных аминов, особенно в фармакологии — для получения целого ряда биологически активных аминов. В качестве примера приведем синтез фенамина (амфетамина) — регулятора деятельности центральной нервной системы:

$$C_6H_5CH_2\text{-}C(=O)\text{-}CH_3 \xrightarrow[H_2/Ni]{NH_3} C_6H_5CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}CH_3 \quad \text{фенамин (амфетамин)}.$$

Восстановительное аминирование, подобно каталитическому восстановлению нитрилов, осложняется побочной реакцией,

приводящей ко вторичному амину. При конденсации первичного амина с карбонильным соединением получается основание Шиффа, которое в результате каталитического гидрирования дает вторичный амин:

$$C_6H_5CH_2NH_2 + C_6H_5CHO \longrightarrow [C_6H_5CH{=}NCH_2C_6H_5] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2/Ni} C_6H_5CH_2NHCH_2C_6H_5$$

Чтобы свести эту побочную реакцию к минимуму, следует использовать очень большой избыток аммиака. С другой стороны, восстановительное аминирование можно применять и для получения вторичных или третичных аминов, если в качестве азотистого основания использовать первичный или соответственно вторичный амин:

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 + NH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[C_2H_5OH]{Pt,\ H_2} HOCH_2CH_2NH\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HCH_3$$

Имины восстанавливаются до первичных аминов под действием цианборгидрида натрия $NaBH_3CN$. Этот реагент содержит электроноакцепторную цианогруппу и значительно менее активен по сравнению с $NaBH_4$. В противоположность боргидриду натрия, цианборгидрид натрия стабилен в водном растворе при pH 2—3. В этих условиях он не реагирует с карбонильной группой, но легко восстанавливает имино-группу. Таким образом, восстановительное аминирование с помощью $NaBH_3CN$ является идеальным синтетическим эквивалентом каталитического восстановительного аминирования карбонильных соединений. Ниже приведены некоторые наиболее типичные примеры:

$$C_6H_{10}{=}O + NH_3 \underset{}{\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons}} [C_6H_{10}{=}NH] \xrightarrow[\text{pH } 2-3,\ C_2H_5OH]{NaBH_3CN}$$

$$\longrightarrow C_6H_{11}{-}NH_2 \quad (61\%);$$

$$C_6H_{10}{=}O + NH(CH_3)_2 + NaBH_3CN \xrightarrow[C_2H_5OH]{\text{pH } 2-3} C_6H_{11}{-}N(CH_3)_2 \quad (85\%)$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_3CH_3 + NH_3 + NaBH_3CN \xrightarrow[C_2H_5OH]{pH\ 2-3} CH_3\overset{NH_2}{\overset{|}{C}H}(CH_2)_3CH_3 \quad (78\%).$$

Цианборгидрид натрия получается при обработке $NaBH_4$ цианистым водородом.

Другой важной в синтетическом отношении разновидностью восстановительного аминирования является реакция Эшвайлера–Кларка, предназначенная исключительно для синтеза третичных аминов, в которых одна из алкильных групп должна быть метильной. В качестве восстановителя в этой реакции применяется муравьиная кислота, карбонильной компонентой является формальдегид:

$$(CH_3)_3CNH_2 + H\text{-}C(=O)H + H\text{-}C(=O)OH \xrightarrow{100°C} \underset{(85\%)}{(CH_3)_3C\text{-}N(CH_3)_2} + CO_2 .$$

$$\text{(пиперидин)NH} + H\text{-}C(=O)H + H\text{-}C(=O)OH \xrightarrow{120°C} \underset{(83\%)}{\text{(пиперидин)NCH}_3} + CO_2 .$$

В качестве промежуточной частицы в реакции Эшвайлера–Кларка образуется катион иминия, который затем отщепляет гидрид-ион от формиат-иона:

$$R_2NH + H\text{-}C(=O)H \overset{H^+}{\rightleftharpoons} R_2NCH_2OH ;$$

$$R_2NCH_2OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} R_2NCH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \rightleftharpoons R_2\overset{\oplus}{N}=CH_2 + H_2O;$$

$$R_2\overset{\oplus}{N}=CH_2 + H\text{-}C(=O)O^{\ominus} \longrightarrow R_2NCH_3 + CO_2 .$$

Более ранний вариант этого процесса известен под названием реакции Лейкарта (1885 г.). Смесь карбонильного соединения и формиата аммония нагревают до 180°–200°С с одновременной отгонкой образующейся воды. Формиат аммония выполняет двойную функцию: он является источником аммиака и гидрид-иона. Выходы аминов в реакции Лейкарта обычно более низкие, чем в реакции Эшвайлера–Кларка, но область ее применения шире и может быть использована для получения как третичных, так и первичных и вторичных аминов:

$$C_6H_5C(=O)CH_3 + HCOONH_4 \xrightarrow[HCOOH,\ 9\ час]{180°C} C_6H_5CH(NH_2)CH_3 \quad (66\%)$$

$$\text{циклооктанон} + HCON(CH_3)_2 \xrightarrow[HCOOH,\ 9\ час]{200°C} \text{циклооктил-}N(CH_3)_2 \quad (75\%)$$

19.5.7. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОКСИМОВ

Оксимы получаются при взаимодействии альдегидов или кетонов с гидроксиламином с выходом, близким к количественному (гл. 16). Оксимы восстанавливаются алюмогидридом лития или цианборгидридом натрия до первичных аминов. Это исключительно удобный способ превращения карбонильной группы в $CHNH_2$ или CH_2NH_2-группы:

$$\text{циклогексанон}{=}NOH \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ LiAlH_4,\ эфир} \text{циклогексил-}CH(NH_2) \quad (80\%)$$

$$\text{циклогексанон}{=}NOH \xrightarrow[2)\ CH_3COOH]{1)\ NaBH_3CN,\ CH_3OH} \text{циклогексил-}CH(NH_2) \quad (81\%)$$

Восстановление оксимов комплексными гидридами вытеснило старые методы восстановления натрием в спирте или каталитическим гидрированием.

19.5.8. ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

Алифатические и ароматические нитросоединения восстанавливаются с образованием первичных аминов. Этот метод наиболее важен для ароматических нитросоединений, которые получают прямым нитрованием аренов (см. гл. 13, ч. 2). Восстановление может быть выполнено как с помощью каталитического гидрирования, так и при действии разнообразных восстановительных агентов, таких как железо и соляная кислота, олово и соляная кислота, дихлорид олова и соляная кислота и др. Восстановление ароматических нитросоединений подробно рассматривается в гл. 20 , здесь же будут приведены только некоторые, наиболее типичные примеры:

CH_3, NO_2, NO_2 $\xrightarrow[C_2H_5OH]{Fe\ +\ HCl}$ CH_3, NH_2, NH_2 (74%)

NO_2, CHO $\xrightarrow[HCl]{SnCl_2}$ NH_2, CHO (57%)

Гидросульфид и полисульфид натрия широко используются для восстановления одной из двух нитрогрупп в ароматическом кольце:

NO_2, NO_2 $\xrightarrow[CH_3OH]{NaSH}$ NO_2, NH_2 (79–85%)

H_2N—, —NO_2, O_2N $\xrightarrow[C_2H_5OH]{Na_2S_4}$ H_2N—, —NO_2, H_2N (52–58%)

Алифатические нитросоединения также могут быть восстановлены до первичных аминов. Наилучшие результаты достигаются при

применении в качестве восстановителя системы *порошкообразное железо — сульфат железа (II)* в водной серной кислоте:

$$\underset{CH_3\;\;\;\;CH_3}{HOCH_2-C-NO_2} \xrightarrow[H_2O\text{-}H_2SO_4]{Fe;\ FeSO_4} \underset{CH_3\;\;\;\;CH_3}{HOCH_2-C-NH_2}$$

$$CH_3(CH_2)_5\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{NaNO_2} CH_3(CH_2)_5\underset{NO_2}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[H_2O\text{-}H_2SO_4]{Fe;\ FeSO_4}$$

$$\longrightarrow \underset{(90\%)}{CH_3(CH_2)_5\underset{NH_2}{\underset{|}{C}}HCH_3}.$$

Однако восстановление нитроалканов не получило широкого распространения, поскольку алифатические амины — более доступный класс соединений, чем нитроалканы.

19.5.9. ПОЛУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. ПЕРЕГРУППИРОВКИ ГОФМАНА, КУРЦИУСА И ШМИДТА

Эта группа родственных перегруппировок была рассмотрена ранее, в гл. 18, и будет рассматриваться в гл. 26. Здесь мы ограничимся тем, что приведем несколько примеров. **Перегруппировка Гофмана** используется для промышленного получения фентермина — препарата, резко понижающего аппетит:

$$C_6H_5CH_2-C(CH_3)_2-CONH_2 \xrightarrow[H_2O,\ 0\text{–}20°C]{NaOH,\ Cl_2} \underset{\text{фентермин}}{C_6H_5CH_2C(CH_3)_2NH_2}.$$

Реакцию Шмидта можно проиллюстрировать следующим примером:

$$CH_3(CH_2)_{16}COOH \xrightarrow[C_6H_6;\ H_2SO_4]{H_3N;\ 40°C} CH_3(CH_2)_{16}NH_2\ (96\%).$$

Хотя исходные вещества для этих перегруппировок различны, ключевым интермедиатом в каждой из них является ацилнитрен, который затем перегруппировывается в изоцианат. Изоцианат после гидролиза и декарбоксилирования карбаминовой кислоты превращается в амин.

19.6. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОВ

Неподеленная пара электронов атома азота аминов определяет свойства этого класса соединений как нуклеофильных агентов. Амины играют роль активных нуклеофилов по отношению к самым разнообразным электрофильным центрам: sp^3- и sp^2-гибридному атому углерода, атому серы сульфонилгалогенидов, азоту в хлористом нитрозиле или оксиде азота (III) и другим электрофильным центрам. Многие из этих реакций уже были рассмотрены в других главах и разделах.

19.6.1. АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ

В разделе, посвященном получению аминов, описано алкилирование первичных, вторичных и третичных аминов алкилгалогенидами по Гофману. Эту реакцию следует рассматривать как нуклеофильное замещение у насыщенного sp^3-гибридного атома углерода . В качестве примера приведем получение четвертичных солей аммония:

$$(н\text{-}C_4H_9)_3N\colon + CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[60°C]{ДМФА}$$

$$\longrightarrow (CH_3CH_2CH_2CH_2)_4N^{\oplus}Br^{\ominus} \quad (95\%);$$

$$(CH_3CH_2)_3N\colon + C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow[60°C]{ацетон}$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH_2N^{\oplus}(CH_2CH_3)_3Cl^{\ominus} \quad (87\%);$$

Алкилирование аминов следует проводить в диполярных апротонных растворителях: ацетонитриле, ДМФА, а не в спиртовой среде. Это позволяет резко уменьшить время проведения реакции и увеличить выход соли тетраалкиламмония. Обменной реакцией галогенидов тетраалкиламмония с гидроксидом серебра в спирте или бинарной системе спирт-бензол получают гидроксиды тетраалкиламмония с количественным выходом:

$$R_4N^{\oplus}Cl^{\ominus} + AgOH \xrightarrow[0\text{–}20°C]{спирт\text{—}бензол} R_4N^{\oplus}OH^{\ominus} + AgCl\ .$$

19.6.2. АЦИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ. ПОЛУЧЕНИЕ АМИДОВ КИСЛОТ

Первичные и вторичные амины реагируют с галогенангидридами, ангидридами и сложными эфирами карбоновых кислот с образованием амидов. Все эти реакции надо классифицировать как нуклеофильное замещение у карбонильного sp^2-гибридного атома углерода, их механизм и применение в синтезе амидов рассмотрены в гл. 18.

$$C_6H_5C(=O)Cl + 2(CH_3)_2NH \xrightarrow[0°C]{CH_2Cl_2} \underset{(92\%)}{C_6H_5CON(CH_3)_2};$$

$$(CH_3CO)_2O + C_6H_5NH_2 \xrightarrow[0-20°C]{\text{толуол}} \underset{(98\%)}{CH_3CONHC_6H_5} + CH_3COOH;$$

$$NCCH_2COOCH_2CH_3 + CH_3NH_2 \xrightarrow[H_2O]{}$$

$$\longrightarrow \underset{(88\%)}{NCCH_2CONHCH_3} + CH_3CH_2OH.$$

19.6.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ. ПОЛУЧЕНИЕ ИМИНОВ И ЕНАМИНОВ

Альдегиды и кетоны в реакциях с первичными и вторичными аминами образуют соответственно имины и енамины (см. гл. 16):

$$C_6H_{13}CHO + C_6H_5NH_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{CH_3COOH} \underset{(82\%)}{C_6H_{13}CH{=}NC_6H_5} + H_2O;$$

$$\text{(циклогексанон)}{=}O + HN\text{(пирролидин)} \xrightarrow[\text{толуол, 110°C}]{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H} \underset{(75\%)}{\text{(1-циклогексенил)}{-}N\text{(пирролидин)}} + H_2O.$$

Эти реакции следует рассматривать как нуклеофильное присоединение по карбонильной группе.

19.6.4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИНОВ С СУЛЬФОНИЛГАЛОГЕНИДАМИ. ТЕСТ ХИНСБЕРГА

Первичные и вторичные амины реагируют с сульфонилгалогенидами с образованием сульфамидов.

$$ArSO_2Cl + RNH_2 \longrightarrow ArS(=O)_2\text{-}NHR\ ;$$

$$ArSO_2Cl + R_2NH \longrightarrow ArS(=O)_2\text{-}NR_2\ .$$

Механизм образования сульфамидов аналогичен получению амидов из ацилгалогенидов и аминов. Получение сульфамидов лежит в основе универсального теста на первичные, вторичные и третичные амины. Этот простой и очень доступный метод распознавания аминов был предложен в 1890 г. О. Хинсбергом и носит название теста Хинсберга. Смесь исследуемого амина и бензолсульфохлорида $C_6H_5SO_2Cl$ или *n*-толуолсульфохлорида встряхивают с избытком холодного водного раствора гидроксида натрия. Через 10–15 мин смесь подкисляют до ярко выраженной кислой реакции. Первичные, вторичные и третичные амины по-разному ведут себя в этом двухстадийном процессе. Первичные амины при взаимодействии с бензолсульфохлоридом дают N-замещенные сульфамиды, которые содержат при атоме азота достаточно «кислый» атом водорода, и растворяются в водной щелочи с образованием гомогенного раствора натриевой соли сульфамида. При подкислении из этого раствора в осадок выпадает нерастворимый в воде N-замещенный сульфамид:

$$C_6H_5SO_2Cl + RNH_2 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \left[C_6H_5S(=O)_2\text{-}N{<}^{H}_{R} \right] \xrightarrow[H_2O]{NaOH}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{растворим в воде}}{C_6H_5S(=O)_2\text{-}\overset{\ominus}{N}R\ Na^{\oplus}} \xrightarrow[H_2O]{H^+} \underset{\text{нерастворим в воде}}{C_6H_5S(=O)_2NHR}\ .$$

Вторичные амины реагируют с бензолсульфохлоридом в водном растворе щелочи с образованием N,N-дизамещенного сульфамида. Он нерастворим в водной щелочи, так как не содержит кислого атома водорода при азоте. Подкисление реакционной смеси в этом случае не вызывает никаких внешних изменений: N,N-дизамещенный сульфамид остается в виде осадка.

$$C_6H_5SO_2Cl + R_2NH \xrightarrow[H_2O]{NaOH} C_6H_5SO_2\text{-}NR_2 .$$

Нерастворимый в воде третичный амин не претерпевает изменений при обработке водным раствором щелочи; образующийся первоначально ионный N-бензолсульфонил-N,N,N-триалкиламмонийхлорид расщепляется под действием гидроксид-иона до бензолсульфоната натрия и третичного амина:

$$C_6H_5SO_2Cl + R_3N \longrightarrow [C_6H_5SO_2\text{-}\overset{\oplus}{N}R_3]\,Cl^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{NaOH}$$

$$\longrightarrow C_6H_5SO_2\text{-}ONa + NR_3$$

При подкислении реакционной смеси третичный амин растворяется вследствие образования растворимой в воде соли:

$$R_3N + HCl \longrightarrow R_3\overset{\oplus}{N}H\,Cl^{\ominus} .$$

Сульфамиды нашли применение в химиотерапии после того, как в 1935 году было обнаружено, что амид сульфаниловой кислоты *п*-$NH_2C_6H_4SO_2NH_2$ обладает сильным антистрептококковым действием. Это исключительно важное для современной медицины и химиотерапии открытие было сделано совершенно случайно. История его вкратце такова. Дочь одного из сотрудников крупной фирмы, производящей азокрасители, в результате булавочного укола внесла себе в кровь стрептококковую инфекцию. Она была уже практически обречена, когда отец наудачу рискнул дать ей дозу пронтозила — одного из красителей, выпускаемых его фирмой. Ранее пронтозил был с успехом испытан на мышах, где он подавлял рост стрептококков. Спустя короткое время девочка полностью оправилась от болезни, что побудило Э. Фурно в Пастеровском институте в Париже заняться решением этой чудодейственной проблемы. Фурно обнаружил, что в организме человека пронтозил, получивший название красный стрептоцид, расщепляется ферментами до *п*-аминобензолсульфамида,

который и является истинным действующим началом против различных стрептококков, пневмококков и гонококков. Амид сульфаниловой кислоты получил название лекарственного препарата белый стрептоцид:

NH_2

H_2N—⟨бензольное кольцо⟩—N=N—⟨бензольное кольцо⟩—SO_2NH_2 $\xrightarrow[\text{расщепление}]{\text{ферментативное}}$

пронтозил
(красный стрептоцид)

$\longrightarrow$ H_2N—⟨бензольное кольцо⟩—SO_2NH_2 + H_2N—⟨бензольное кольцо⟩—NH_2 (второй NH_2 в орто-положении)

сульфаниламид
(белый стрептоцид)

Это открытие вызвало лавинообразный поток исследований активности различных *пара*-аминобензолсульфаниламидов, различающихся лишь природой заместителя X в *п*-$NH_2C_6H_4SO_2NHX$. Из примерно 10 тыс. таких производных, полученных синтетическим путем, в медицинскую практику вошло менее тридцати. Среди них хорошо знакомые по своим торговым названиям лекарственные препараты: сульфидин, норсульфазол, сульфадимезин, этазол, сульфадиметоксин, фталазол и др. Некоторые из них были получены до второй мировой войны и спасли жизнь сотен тысяч людей, подвергшихся после ранения воспалительным процессам пневмококковой и стрептококковой природы. Ниже приведены некоторые из современных сульфамидных препаратов:

п-$NH_2C_6H_4SO_2NH$— (пиримидин с двумя OCH_3)

сульфадиметоксин

п-$NH_2C_6H_4SO_2NH$— (тиазол)

норсульфазол

п-$NH_2C_6H_4SO_2NH$— (тиадиазол с C_2H_5)

этазол

$$п\text{-}NH_2C_6H_4SO_2NH\text{-}C_4HN_2(CH_3)_2$$

сульфадимезин

Сульфамидные препараты получают по следующей типовой схеме:

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} C_6H_5NHCOCH_3 \xrightarrow{ClSO_3H;\ t^\circ}$$

$$\longrightarrow CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2Cl \xrightarrow{NH_2X} CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2NHX$$

$$\xrightarrow[H_2O]{HCl;\ t^\circ} NH_2\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2NHX$$

Все эти препараты подобно «чудесной пуле» (термин введен основоположником химиотерапии П. Эрлихом) метко поражают бактерии и не наносят вреда живым клеткам.

Хотя механизм действия лекарственных препаратов в большинстве случаев детально неизвестен, сульфаниламид представляет редкое исключение. Сульфаниламид убивает бактерии, включаясь в биосинтез фолиевой кислоты. Синтез фолиевой кислоты чрезвычайно важен для жизнедеятельности бактерий. Животные клетки сами не способны синтезировать фолиевую кислоту, однако она является необходимым компонентом в их «рационе». Вот почему сульфаниламид токсичен для бактерий, но не для человека.

Фолиевая кислота

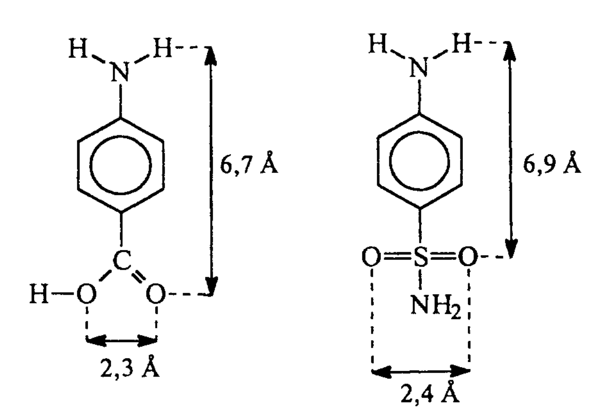


Рис. 19.1. Структурное подобие *пара*-аминобензойной кислоты и сульфаниламида

Фолиевую кислоту можно представить состоящей из трех фрагментов — производного птеридина, молекулы *пара*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты (весьма распространенной аминокислоты). Сульфаниламид мешает биосинтезу фолиевой кислоты, конкурируя с *пара*-аминобензойной кислотой за включение в молекулу фолиевой кислоты. По своей структуре и размерам сульфаниламид и *п*-аминобензойная кислота очень близки (рис. 19.1), что позволяет молекуле сульфаниламида «ввести в заблуждение» ферменты, отвечающие за связывание всех трех частей молекулы фолиевой кислоты. Таким образом, сульфаниламид занимает место *пара*-аминобензойной кислоты в «ложной» молекуле фолиевой кислоты, которая не способна выполнять жизненные функции истинной фолиевой кислоты внутри бактерии. В этом и заключается секрет противобактериальной активности сульфаниламида и его структурных аналогов.

Открытие механизма действия сульфаниламида привело к открытию многих других новых антиметаболитов. Один из них — метотрексат, обладающий ярко выраженной противоопухолевой активностью. Нетрудно заметить его близкую структурную аналогию с фолиевой кислотой:

NH_2 … CH_2-N(-CH_3)-C_6H_4-C(=O)-NH-CH(COOH)-CH_2-CH_2-COOH; H_2N

метотрексат

19.6.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИНОВ С АЗОТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

Важной качественной реакцией для идентификации первичных, вторичных и третичных аминов является реакция с азотистой кислотой. Алифатические и ароматические амины различно ведут себя в этой реакции.

Третичные алифатические амины обратимо реагируют с азотистой кислотой с образованием соли амина и N-нитрозоаммонийной соли:

$$2R_3N + 2HCl + NaNO_2 \xrightleftharpoons{0\text{–}5^\circ C} R_3\overset{\oplus}{N}H\,\overset{\ominus}{Cl} + R_3\overset{\oplus}{N}\text{-}N{=}O.\quad Cl^{\ominus}$$

Соли N-нитрозотриалкиламмония относительно стабильны только ниже 0°С; при нагревании они разлагаются с образованием карбонильного соединения и N-нитрозопроизводного вторичного амина. Эта реакция не имеет ни синтетического, ни аналитического применения.

Вторичные алифатические амины при взаимодействии с азотистой кислотой дают желтого цвета N-нитрозоамины:

$$R_2NH + HCl + NaNO_2 \xrightleftharpoons[H_2O]{0\text{–}5^\circ C} \underset{\text{N-нитрозоамин}}{R_2N{-}N{=}O} + NaCl + H_2O;$$

$$(CH_3)_2NH + HCl + NaNO_2 \xrightleftharpoons[H_2O]{0\text{–}5^\circ C} (CH_3)_2N{-}N{=}O\ \ (88\%).$$

Аналогичным образом реагируют и вторичные ароматические амины, например:

$$C_6H_5NHCH_3 + HCl + NaNO_2 \xrightleftharpoons[H_2O]{0\text{–}5^\circ C} \underset{(90\%)}{C_6H_5\underset{CH_3}{\underset{|}{N}}{-}N{=}O}\ .$$

N-Нитрозоамины обладают сильным канцерогенным действием, что следует иметь в виду не только при работе с этими соединениями, но также при потреблении консервированной ветчины, окорока, говядины и других мясных консервов, содержащих нитрит натрия в качестве консерванта. Эти продукты при длительном хранении содержат N-нитрозоамины, получающиеся при нитрозировании аминов, содержащихся в мясе.

При взаимодействии первичных алифатических аминов с азотистой кислотой первоначально получаются крайне нестабильные алифатические соли диазония, которые самопроизвольно разлагаются даже при −100°C с отщеплением нейтральной молекулы азота и образованием очень реакционноспособного («горячего») карбокатиона. Карбокатион затем стабилизируется обычным образом либо за счет отщепления протона, либо за счет взаимодействия с водой или другим нуклеофилом. «Горячий» карбокатион подвергается серии перегруппировок, сопровождающихся миграцией алкильных групп или гидрид-иона. Продуктами дезаминирования первичных аминов обычно является сложная смесь спиртов и алкенов, как это имеет место, например, при дезаминировании *н*-бутиламина:

$$CH_3(CH_2)_3NH_2 + NaNO_2 + HCl \xrightarrow[H_2O]{0^\circ C} \underset{(26\%)}{CH_2{=}CHCH_2CH_3} +$$

$$+ \underset{(10\%)}{CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_3} +$$

$$+ \underset{(25\%)}{CH_3(CH_2)_3OH} + \underset{\underset{OH}{|}\ (13\%)}{CH_3CHCH_2CH_3} +$$

$$+ \underset{(5\%)}{CH_3(CH_2)_3Cl} + \underset{\underset{Cl}{|}\ (3\%)}{CH_3CHCH_2CH_3}$$

Поэтому дезаминирование первичных алифатических аминов не имеет препаративного значения, но играет важную роль в физической органической химии как уникальный метод генерирования слабо сольватированных «горячих» карбокатионов.

В отличие от алифатических аминов, при взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой в мягких условиях получаются весьма стабильные соли арендиазония, отчего и сама реакция получила название реакции диазотирования:

$$ArNH_2 + NaNO_2 + 2HX \xrightarrow[H_2O]{0-5^\circ C} Ar{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\overset{\ominus}{X} + NaX + 2H_2O$$

Эта исключительно важная реакция будет подробно рассмотрена в гл. 20.

Идентификация первичных, вторичных и третичных аминов с помощью теста Хинсберга с бензолсульфохлоридом представляется намного более простым, надежным, однозначным и, что очень существенно, безопасным способом анализа по сравнению с методом, основанным на взаимодействии аминов с азотистой кислотой.

19.6.6. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АМИНОВ

Атомы водорода аминогруппы первичных и вторичных алифатических аминов легко замещаются на галоген под действием гипогалогенита натрия в водном растворе в очень мягких условиях:

$$RNH_2 + 2NaOCl \xrightarrow[H_2O]{0\text{–}5^\circ C} RNCl_2$$

$$R_2NH + NaOCl \xrightarrow[H_2O]{0\text{–}5^\circ C} R_2NCl$$

В препаративном отношении более удобным реагентом для введения хлора является *трет*-бутилгипохлорит:

$$R_2NH + (CH_3)_3COCl \xrightarrow[\text{эфир}]{0^\circ C} R_2NCl + (CH_3)_3COH$$

19.6.7. ОКИСЛЕНИЕ АМИНОВ

Все амины сравнительно легко окисляются из-за своей основной природы. Легче всего окисляются до оксидов третичные амины:

$$R_3N + H_2O_2 \longrightarrow R_3\overset{\oplus}{N}\rightarrow\overset{\ominus}{O} + H_2O.$$

В качестве окислителей в этой реакции можно использовать 30%-й раствор перекиси водорода в воде или органические перкислоты в апротонной индифферентной среде:

$$(C_2H_5)_3N + H_2O_2 \xrightarrow[0\text{–}20^\circ C]{H_2O} (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{N}\rightarrow\overset{\ominus}{O}\ (95\%)$$

$$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 + H_2O_2 \xrightarrow[0\text{–}20^\circ C]{H_2O}$$

$$\longrightarrow (C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}(\rightarrow\overset{\ominus}{O})CH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(\rightarrow\overset{\ominus}{O})(C_2H_5)_2\ (92\%)$$

$$C_6H_5\text{–}N(CH_3)_2 + 3\text{-}ClC_6H_4\text{–}CO_3H \xrightarrow[0^\circ C]{CH_2Cl_2}$$

$$\longrightarrow C_6H_5-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2(\rightarrow O^{\ominus})\ (90\%) + 3\text{-}Cl\text{-}C_6H_4-CO_2H$$

$$C_6H_5-CH(CH_3)-N(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O]{30\%\ H_2O_2} C_6H_5-CH(CH_3)-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\rightarrow O^{\ominus}\ (98\%)$$

Для N-окисей третичных аминов невозможно записать формулу, не содержащую зарядов. Эти соединения относятся к разряду биполярных ионов. Несимметричнозамещенные N-окиси третичных аминов могут быть разделены на энантиомерные формы. Впервые это удалось осуществить Я. Мейзенгеймеру в 1906 г. для $C_6H_5-\overset{\oplus}{N}(CH_2CH_3)(CH_3)\rightarrow O^{\ominus}$

N-окиси третичных аминов можно снова перевести в амины при действии трифенилфосфина как восстановителя.

При окислении вторичных аминов вслед за образованием N-окиси происходит миграция протона с образованием N,N-диалкилгидроксиламина с умеренным выходом от 40 до 80%:

$$C_5H_{10}NH + H_2O_2 \xrightarrow{HCOOCH_3} C_5H_{10}N-OH\ (78\%)$$

Первичные амины окисляются намного сложнее, поскольку в этом случае образующееся производное гидроксиламина может далее окисляться до нитрозосоединений в соответствии со следующей последовательностью превращений:

$$RNH_2 \longrightarrow RNH\text{-}OH \longrightarrow RN(OH)_2 \longrightarrow R\text{-}N{=}O;$$

$$CH_3-C_6H_4-NH_2 \xrightarrow[H_2O]{CH_3CO_3H} CH_3-C_6H_4-N{=}O\ (73\%);$$

При наличии атома водорода при α-углеродном атоме нитрозосоединение изомеризуется в оксим:

$$\underset{\displaystyle CH_3}{C_6H_5CH}-NH_2 \xrightarrow{H_2SO_5} \left[\underset{\displaystyle CH_3}{C_6H_5CHNO}\right] \longrightarrow \underset{\displaystyle CH_3}{C_6H_5C}=NO\ .$$

При действии более сильного окислителя — трифторперуксусной кислоты — первичные амины окисляются более глубоко до нитросоединений. Этот метод получения нитросоединений имеет практическое значение для получения нитроалканов с третичным алкильным радикалом. Особую ценность он приобрел для синтеза ароматических нитросоединений, содержащих в *о*- или *п*-положении электроноакцепторные заместители (см. гл. 20):

$$O_2N-C_6H_3(NO_2)-NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 50^\circ C]{CF_3CO_3H} O_2N-C_6H_3(NO_2)-NO_2\ (88\%);$$

$$O_2N-C_6H_4-NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 50^\circ C]{CF_3CO_3H} O_2N-C_6H_4-NO_2\ (86\%);$$

$$Cl-C_6H_2(Cl)_2-NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 50^\circ C]{CF_3CO_3H} Cl-C_6H_2(Cl)_2-NO_2\ (92\%);$$

$$H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)(NH_2)-CH_3 \xrightarrow[\text{ацетон—вода},\ 50^\circ C]{KMnO_4} H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)(NO_2)-CH_3\ .$$

(69–82%)

19.6.8. РАСЩЕПЛЕНИЕ ГИДРОКСИДОВ ТЕТРААЛКИЛАММОНИЯ (ПО ГОФМАНУ) И ОКСИДОВ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ (ПО КОУПУ)

Гидроксиды тетраалкиламмония образуются при взаимодействии галогенидов тетраалкиламмония с гидроксидом серебра в водной среде или в бинарной смеси, состоящей из воды и смешивающегося с ней органического растворителя:

$$\overset{\oplus}{N}R_4\overset{\ominus}{Hal} + AgOH \xrightarrow{H_2O} \overset{\oplus}{N}R_4\,\overset{\ominus}{OH} + AgHal.$$

Наиболее важное свойство гидроксидов тетраалкиламмония заключается в отщеплении протона из катиона тетраалкиламмония под действием гидроксид-иона с образованием алкена и триалкиламина. Эта типичная реакция бимолекулярного *E*2-элиминирования была открыта А. Гофманом еще в 1851 г. при нагревании концентрированного водного раствора гидроксида тетраалкиламмония при 100–150°С с одновременной отгонкой алкена и третичного амина из реакционной смеси. Направление элиминирования для этой реакции подчиняется правилу Гофмана (гл. 10, ч. 2), согласно которому продуктом элиминирования является наименее замещенный при двойной связи алкен:

$$\text{1-метил-1-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\overset{\ominus}{OH}\text{-циклогексан} \xrightarrow[H_2O]{100-120^\circ C} \underset{(99\%)}{\text{циклогексан}{=}CH_2} + \underset{(1\%)}{\text{циклогексен}{-}CH_3} +$$

$$+ N(CH_3)_3 + H_2O\ ;$$

$$CH_3(CH_2)_3\underset{\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\overset{\ominus}{O}H}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[H_2O]{120^\circ C} \underset{(98\%)}{CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2} +$$

$$+ \underset{(2\%)}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_3} + N(CH_3)_3 + H_2O\,.$$

Как видно из приведенных выше примеров, элиминирование по Гофману отличается гораздо более высокой региоселективностью, чем противоположное по направлению элиминирование галогеноводорода из алкилгалогенидов по Зайцеву под действием гидроксид- или алкоксид-иона, или дегидратация спир-

тов, где соотношение нетерминального и терминального алкенов редко бывает выше, чем 4 : 1. Элиминирование по Гофману является лучшим методом синтеза *транс*-циклоалкенов, содержащих десять и более атомов углерода в цикле (гл. 22).

Чтобы избежать образования сложной смеси алкенов, необходимо производить отщепление триметиламина из катиона триметилалкиламмония, так как из любого другого иона аммония получается смесь по крайней мере двух различных алкенов, например:

$$(CH_3CH_2CH_2)_2\overset{\oplus}{N}(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2\overset{\ominus}{O}H \xrightarrow[HOH]{120-140^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{(63\%)}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{(37\%)}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} + H_2O +$$

$$+ C_3H_7N(C_4H_9)_2 + (C_3H_7)_2NC_4H_9\,.$$

Элиминирование по Гофману иногда используется в современном органическом синтезе, например для получения диенов с концевыми двойными связями из циклических аминов:

$$\text{азациклооктан (N–H)} \xrightarrow[2)\ AgOH]{1)\ CH_3I} \text{азациклооктан-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\overset{\ominus}{O}H \xrightarrow[H_2O]{150^\circ C}$$

$$\longrightarrow CH_2{=}CH(CH_2)_5N(CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ AgOH,\ H_2O,\ 120^\circ C]{1)\ CH_3I} \underset{\text{1,6-гептадиен}}{CH_2{=}CH(CH_2)_3CH{=}CH_2} +$$

$$+ N(CH_3)_3 + H_2O\,.$$

Гофмановское расщепление гидроксидов тетраалкиламмония лежало в основе элегантного синтеза циклооктатетраена, впервые полученного Р. Вильштеттером в 1911 г. в результате следующей последовательности превращений:

$$\underset{\text{псевдопельтьерин}}{\text{(бицикл. } CH_3N\text{, C=O)}} \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{Na} \underset{(84\%)}{\text{(бицикл. } CH_3N\text{, OH)}} \xrightarrow[-H_2O]{H_2SO_4;\ CH_3COOH;\ t^\circ}$$

$\xrightarrow{CH_3I}$ $\xrightarrow{AgOH;\ H_2O;\ t°C}$

(96%)

$\xrightarrow{CH_3I}$ $\xrightarrow{AgOH;\ H_2O;\ t°C}$

(90%) (95%)

$\xrightarrow[\text{1,6-присоединение}]{Br_2,\ CHCl_3}$ $\xrightarrow[-2HBr]{2(CH_3)_2NH}$

(72%)

$\xrightarrow{CH_3I}$

(68%) (97%)

$\xrightarrow{AgOH;\ H_2O;\ t°C}$ $+ 2N(CH_3)_3 + 2H_2O$.

(10–20%)

Исходным веществом в этом синтезе служил алкалоид псевдопельтьерин (N-метилгранатонин), выделяемый из коры гранатового дерева. Синтетическая схема Вильштеттера трижды использует элиминирование триметиламина по Гофману на различных стадиях создания сопряженной системы 1,3,5,7-циклооктатетраена. Несмотря на то что выход на отдельных стадиях достигает 90%, суммарный выход, определяемый как произведение выходов на всех стадиях, не превышал 3%.

Подобным же образом алкены образуются в результате элиминирования N,N-диалкилгидроксиламина из N-оксидов третичных аминов (А. Коуп, 1949 г.):

$$R^1R^2CH-C(R^3)(R^4)-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2-O^{\ominus} \xrightarrow{100-150^{\circ}C} R^1R^2C{=}CR^3R^4 + (CH_3)_2NOH.$$

Отщепление R_2NOH происходит в результате внутримолекулярного отщепления протона от вицинального атома углерода группой $R_2N^+{-}O^-$ как основанием. Поэтому термическое расщепление N-оксидов третичных аминов представляет собой *син*-элиминирование. В этом состоит одна из отличительных особенностей элиминирования по Коупу, в отличие от *E*2-элиминирования из гидроксидов тетраалкиламмония по Гофману. Другое и более важное отличие заключается в более низкой региоселективности элиминирования из N-оксидов аминов, где, как правило, образуется смесь изомерных алкенов, различающихся положением двойной связи:

$$\text{(CH}_3\text{, }\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\text{–}O^{\ominus}\text{, CH(CH}_3)_2\text{-циклогексан)} \xrightarrow{120-150^{\circ}C} \underset{(64\%)}{\text{CH}_3,\ CH(CH_3)_2\text{-циклогексен}} + \underset{(36\%)}{\text{CH}_3,\ CH(CH_3)_2\text{-циклогексен}} + (CH_3)_2NOH.$$

$$C_6H_5(CH_3)CH-CH(\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\text{←}\overset{\ominus}{O})CH_3 \xrightarrow{120^{\circ}C} C_6H_5(H_3C)C{=}CHCH_3 +$$

$$+\ C_6H_5(H_3C)CH-CH{=}CH_2 + (CH_3)_2NOH.$$

Элиминирование по Коупу имеет ограниченное значение для получения *транс*-циклоалкенов, содержащих более девяти звеньев в цикле.

19.7. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНАХ

Ароматические амины содержат кольцо, активированное для разнообразных реакций электрофильного ароматического замещения (см. гл. 13, ч. 2). Эти реакции для ароматических аминов удается проводить в мягких условиях и под действием слабых электрофильных агентов.

19.7.1. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

Галогенирование ароматических аминов не требует применения в качестве катализаторов кислот Льюиса, таких как галогениды железа или олова, и легко идет под действием молекулярного галогена. Анилин реагирует с бромом как в воде, так и в органических растворителях чрезвычайно легко с образованием 2,4,6-триброманилина. Эту реакцию невозможно остановить на стадии моно- или дибромирования вследствие очень высокой активирующей способности аминогруппы, и замещение в ароматических аминах происходит во всех свободных *о*- и *п*-положениях, например:

$$Br_2 + \text{3-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}COOH \xrightarrow[40°C]{H_2O} \text{2,4,6-Br}_3\text{-3-}H_2N\text{-}C_6H\text{-}COOH \quad (75\%)$$

$$\text{2-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}COOH + Cl_2 \xrightarrow[40°C]{H_2O} \text{3,5-Cl}_2\text{-2-}H_2N\text{-}C_6H_2\text{-}COOH \quad (69\text{–}78\%)$$

Для введения одного атома галогена необходимо уменьшить активирующее влияние аминогруппы. Это достигается ее ацилированием с помощью уксусного ангидрида или другого ацилирующего агента:

$$C_6H_5\text{–}NH_2 \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} C_6H_5\text{–}NHCOCH_3 \xrightarrow[CH_3COOH,\ 50°C]{Br_2}$$

$$\longrightarrow Br\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \xrightarrow[\text{вода-спирт}]{H_3O^+} Br\text{—}C_6H_4\text{—}NH_2$$

Характерной особенностью является строгое *пара*-ориентирующее влияние ациламиногруппы.

19.7.2. НИТРОВАНИЕ

Анилин и другие ароматические амины легко окисляются под действием смеси азотной и серной кислоты, а также раствора азотной кислоты в уксусной кислоте или уксусном ангидриде. Поэтому нитрованию подвергают ацильные производные аминов. При этом наблюдаются интересные различия в ориентации для нитрующих агентов различной природы:

$$C_6H_5\text{—}NHCOCH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \text{ (90\%)} + o\text{-}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \text{ (следы)};$$

$$C_6H_5\text{—}NHCOCH_3 \xrightarrow[\text{водн. } HNO_3]{\text{90\%-я}} O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \text{ (77\%)} + o\text{-}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \text{ (23\%)};$$

$$C_6H_5\text{—}NHCOCH_3 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O,\ 20°C]{HNO_3} O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \text{ (30\%)} + o\text{-}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}NHCOCH_3 \text{ (70\%)}.$$

Этот пример отчетливо выявляет стремление к нитрованию в *орто*-положение в системе *азотная кислота — уксусный ангидрид*. Ацильную группу, как обычно, удаляют кислотным гидролизом. Метод получения *о*-нитроанилина заключается в блокировании *пара*-положения с помощью сульфогруппы с последующим нитрованием в *орто*-положение. Гидролизом 2-нитроанилин-4-сульфокислоты в 60%-й водной серной кислоте получают *о*-нитроанилин:

$$C_6H_5-NHCOCH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} 4\text{-}HO_3S-C_6H_4-NHCOCH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$$

$$\longrightarrow HO_3S-C_6H_3(NO_2)-NHCOCH_3 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} o\text{-}O_2N-C_6H_4-NH_2 \quad (56\%)$$

Третичные амины, в отличие от анилина, можно нитровать под действием азотной кислоты в уксусной кислоте:

$$C_6H_5-N(CH_3)_2 \xrightarrow[CH_3COOH]{HNO_3}$$

$$\longrightarrow o\text{-}O_2N-C_6H_4-N(CH_3)_2 + O_2N-C_6H_4-N(CH_3)_2$$

1 : 2

19.7.3. СУЛЬФИРОВАНИЕ

Наиболее распространенным методом сульфирования ароматических аминов является так называемый «метод запекания». Первоначально из амина и серной кислоты получают кислую сернокислую соль амина, которую далее в сухом виде нагревают до 180–200°C. Таким способом в промышленности из анилина получают сульфаниловую кислоту, существующую в форме бетаина:

$$C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_3\ H\overset{\ominus}{S}O_4 \xrightarrow{180^\circ C} p\text{-}\overset{\oplus}{N}H_3-C_6H_4-SO_3^{\ominus}.$$

Сульфирование в *п*-положение бензольного кольца анилина является, по-видимому, конечным результатом ряда обратимых процессов сульфирования — десульфирования, поскольку *пара*-изомер аминобензолсульфокислоты термодинамически наиболее стабилен. Подобная закономерность наблюдается и при сульфировании других ароматических аминов. Этим же методом получают ряд промышленно важных аминосульфокислот нафталина.

Сульфохлорирование ацетанилида хлорсульфоновой кислотой приводит к получению хлорангидрида *п*-ацетаминобензолсульфокислоты, из которого затем получают сульфаниламидные препараты, описанные в предыдущем разделе этой главы.

19.7.4. ФОРМИЛИРОВАНИЕ

Третичные ароматические амины можно формилировать региоселективно в *пара*-положение смесью диметилформамида и хлорокиси фосфора (или $SOCl_2$). Эта реакция, открытая в 1927 г. А. Вильсмейером, нашла особенно широкое применение для формилирования диалкиланилинов:

$$(CH_3)_2N-C_6H_5 + HC(=O)N(CH_3)_2 \xrightarrow[2)\,H_2O]{1)\,POCl_3}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2N-C_6H_4-CHO.$$

(80–85%)

Реакция Вильсмейера по существу представляет собой частный случай ацилирования по Фриделю–Крафтсу, где роль кислоты Льюиса выполняет хлорокись фосфора. В последнее время в качестве катализатора предпочитают использовать оксалилхлорид или $SOCl_2$.

Тщательное изучение механизма этой реакции позволило установить истинную природу электрофильного агента. В реакции

Вильсмейера им является хлориминиевая соль, образующаяся при взаимодействии диметилформамида и хлорокиси фосфора или другой кислоты Льюиса:

$$H{-}C(=O){-}N(CH_3)_2 + POCl_3 \rightleftharpoons \left[H{-}C(O{-}P(O)Cl_2){=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\right]Cl^{\ominus} \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons H{-}C(Cl)(O{-}P(O)Cl_2){-}N(CH_3)_2 \rightleftharpoons H{-}C(Cl){=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2 \quad Cl_2PO_2^{\ominus}$$

Хлориминиевая соль реагирует только с ароматическими субстратами, содержащими сильные электронодонорные группы: NR_2, NHR, OR, OH. Продукт замещения — α-хлорамин — гидролизуют до альдегида действием водного раствора ацетата натрия:

$$C_6H_5NR_2 + ClCH{=}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2 \rightleftharpoons [R_2N{-}C_6H_5^{\oplus}(H){-}CH(Cl){-}N(CH_3)_2] \xrightleftharpoons{-H^{\oplus}}$$

$$\rightleftharpoons p\text{-}R_2N{-}C_6H_4{-}CH(Cl){-}N(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O;\ 60^{\circ}C]{H_2O;\ CH_3COONa} p\text{-}R_2N{-}C_6H_4{-}CHO$$

Бензол, алкилбензолы и нафталин не вступают в эту реакцию. Однако антрацен и азулен легко формилируются под действием смеси ДМФА и хлорокиси фосфора. Реакция Вильсмейера особенно важна для формилирования гетероциклических соединений ряда пиррола, индола и тиофена.

19.7.5. НИТРОЗИРОВАНИЕ

Третичные ароматические амины (диалкиланилины) при взаимодействии с азотистой кислотой образуют исключительно *п*-нитрозопроизводное без примеси *о*-изомера:

$$C_6H_5-NR_2 \xrightarrow[0-5^\circ C;\ H_2O]{NaNO_2 + HCl} O{=}N-C_6H_4-NR_2 \quad (80-90\%)$$

пара-Нитрозодиметиланилин представляет собой кристаллическое вещество зеленого цвета, которое при действии соляной кислоты дает желтый гидрохлорид, а при действии горячей щелочи легко образует *п*-нитрозофенол с количественным выходом. Окисление *п*-нитрозодиметиланилина перманганатом калия или другими окислителями приводит к получению *п*-нитродиметиланилина, а восстановление действием олова и соляной кислоты дает несимметричный N,N-диметил-*п*-фенилендиамин.

Вторичные амины ароматического ряда при нитрозировании образуют N-нитрозопроизводные, так же как это имеет место и в ряду алифатических аминов:

$$C_6H_5-NHR \xrightarrow[0-5^\circ C]{NaNO_2 + HCl} C_6H_5-N(R)-N{=}O \quad (87-93\%).$$

N-Нитрозопроизводные при действии спиртового раствора HCl нацело перегруппировываются в *п*-нитрозопроизводные:

$$C_6H_5-N(R)-N{=}O \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl} O{=}N-C_6H_4-NHR.$$

Эта перегруппировка заключается в первоначальном отщеплении нитрозогруппы с последующим С-нитрозированием в *п*-положение бензольного кольца, т.е. относится к числу межмолекулярных перегруппировок. Нитрозирование первичных ароматических аминов с образованием ароматических диазосоединений будет рассмотрено в гл. 20.

19.8. ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ ДЛЯ АМИНОВ

Во многих синтезах аминогруппа должна быть защищена для того, чтобы исключить реакции по аминогруппе. Такая ситуация обязательна в пептидном синтезе при построении пептидов из нескольких аминокислот. Защитная группа должна удовлетворять трем основным требованиям:

1) вводиться в очень мягких условиях;

2) не должна затрагиваться при реализации требуемого превращения;

3) должна легко удаляться при действии реагентов, не затрагивающих другие функциональные группы.

Этим условиям не удовлетворяют обычные ацильные группы: CH_3CO; HCO; C_6H_5CO; и т.д. Среди огромного числа защитных групп для аминогруппы наибольшее распространение получили бензилоксикарбонильная группа (старое название карбобензоксигруппа, Cbz) и *трет*-бутоксикарбонильная группа (BOC). Бензилоксикарбонил вводится при обработке амина или эфира аминокислоты бензиловым эфиром хлоругольной кислоты в воде или водном органическом растворителе при 0–10°C в присутствии третичного амина:

$$RNH_2 + Cl-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OCH_2C_6H_5 \xrightarrow[0-10^\circ C;\ N(C_2H_5)_3]{\text{вода—ТГФ}}$$

$$\longrightarrow RNH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OCH_2C_6H_5 + H\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3\overset{\ominus}{Cl}.$$

Эта защитная группа легко удаляется с помощью каталитического гидрогенолиза на Pd/C при комнатной температуре, либо при действии раствора HBr в уксусной кислоте:

$$RNH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OCH_2C_6H_5 + H_2 \xrightarrow[20^\circ C]{Pd/C} RNH_2 + CO_2 + C_6H_5CH_3.$$

Исходный бензиловый эфир хлоругольной кислоты получается при взаимодействии фосгена с бензиловым спиртом:

$$C_6H_5CH_2OH + COCl_2 \xrightarrow[\text{толуол}]{0^\circ C} \underset{(95\%)}{C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl} + HCl.$$

трет-Бутоксикарбонильную группу (BOC) вводят в помощью *ди-трет*-бутилдикарбоната или *трет*-бутил-*п*-нитрофенилкарбоната:

$$RNH_2 + (CH_3)_3C\text{-}O\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}O\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}OC(CH_3)_3 \xrightarrow{N(C_2H_5)_3} (CH_3)_3C\text{-}O\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}NHR$$

трет-Бутоксикарбонильная группа легко удаляется при обработке раствором HCl или HBr в диоксане или уксусной кислоте при 0–20°C, а также трифторуксусной кислотой. Иногда для защиты аминогруппы используют фталоильную защитную группу, которая легко удаляется при действии гидразингидрата в очень мягких условиях:

$$C_6H_4(CO)_2O + RNH_2 \xrightarrow{N(C_2H_5)_3;\ \text{толуол}} C_6H_4(CO)_2NR$$

$$C_6H_4(CO)_2NR + NH_2\text{–}NH_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{20°C} C_6H_4(CO)_2(NH)_2 + RNH_2.$$

Ограниченное значение как защитная группа имеет трифторацетильная группа, обычно вводимая в аминокислоты и амины с помощью тиоэфира трифторуксусной кислоты:

$$RNH_2 + CF_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{–}SC_2H_5 \xrightarrow[0°C]{\text{ТГФ}} RNH\text{–}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{–}CF_3 + CH_3CH_2SH\ .$$

Снятие трифторацетильной защиты достигается действием щелочи или даже карбоната натрия в смеси воды и органического растворителя.

Амины

Название	Формула	Температура плавления, °C	Температура кипения, °C	Плотность, г/мл
Первичные амины				
Метиламин	CH_3NH_2	−93	−6,5	0,769 при −70°C
Этиламин	C_2H_5NH2	−81	16,5	0,706 при 0°C
н-Пропиламин	$C_3H_7NH_2$	−83	49	0,72
Изопропиламин	$(CH_3)_2CHNH_2$	−101	34	0,694
н-Бутиламин	$CH_3(CH_2)_3NH_2$	−50	77	0,74
2-Аминобутан (*втор*-бутиламин)	$H_3C{-}CH(NH_2){-}CH_2CH_3$	−104	63	0,724
трет-Бутиламин	$(CH_3)_3CNH_2$	−68	45	0,696
Изобутиламин (1-амино-2-метилпропан)	$(CH_3)_2CHCH_2NH_2$	−85	68	0,736
1-Аминопентан	$CH_3(CH_2)_4NH_2$	−55	104	0,761
1-Аминогексан	$CH_3(CH_2)_5NH_2$	−19	133	0,763
1-Аминогептан	$CH_3(CH_2)_6NH_2$	−23	158	0,777
1-Аминооктан	$CH_3(CH_2)_7NH_2$		179	0,77
Циклогексиламин	*цикло*-$C_6H_{11}NH_2$		134	
Бензиламин	$C_6H_5CH_2NH_2$		185	
Вторичные амины				
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	−96	7,5	0,680
Диэтиламин	$(C_2H_5)_2NH$	−50	55,5	0,710
Дипропиламин	$(C_3H_7)_2NH$	−40	111	0,738
Диизопропиламин	$(i\text{-}C_3H_7)_2NH$	−61	84	0,722
Диизобутиламин	$(i\text{-}C_4H_9)_2NH$	−70	140	0,745
Дибутиламин	$(C_4H_9)_2NH$	−59	159	0,767
Дициклогексиламин	$(C_6H_{11})_2NH$		254−256	
Третичные амины				
Триметиламин	$(CH_3)_3N$	−124	3,5	0,662 при −5°C
Триэтиламин	$(C_2H_5)_3N$	−115	89,5	0,723
Трипропиламин	$(C_3H_7)_3N$	−93	156	0,757
Трибутиламин	$(C_4H_9)_3N$		214	0,778

Глава 20

АРОМАТИЧЕСКИЕ И АЛИФАТИЧЕСКИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЯ, ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ И АЗИДЫ

20.1. АРОМАТИЧЕСКИЕ И АЛИФАТИЧЕСКИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Нитросоединения содержат функциональную группу $\overset{\oplus}{N}\begin{smallmatrix}\nearrow O^{\ominus} \\ \searrow O\end{smallmatrix}$.

Нитрогруппа относится к числу сильнейших электроноакцепторных заместителей. Это можно проиллюстрировать величинами рK_a ряда нитроалканов. Для нитрометана рK_a = 10,2, т.е. замещение атома водорода в метане на нитрогруппу приводит к увеличению С–Н-кислотности примерно на 40 единиц. Другие нитроалканы характеризуются еще более высокой кислотностью: для нитроэтана рK_a = 8,5, для 2-нитропропана рK_a = 7,7, т.е. по кислотности 2-нитропропан сравним с угольной кислотой. Кислотные свойства нитроалканов обусловлены, во-первых, положительным зарядом на атоме азота и, во-вторых, образованием стабильного амбидентного аниона нитроалкана с делокализованным отрицательным зарядом между атомами кислорода и углерода: $R\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-\overset{\oplus}{N}\begin{smallmatrix}\ddot{O}^{\ominus} \\ O\end{smallmatrix}$. Нитрогруппа в ароматическом кольце активирует реакции нуклеофильного ароматического замещения и дезактивирует реакции электрофильного замещения (гл. 13, 15, ч. 2).

20.1.1. АРОМАТИЧЕСКИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Получение ароматических нитросоединений нитрованием ароматических соединений было подробно рассмотрено в гл. 13. Другой общий метод получения нитроаренов заключается в окислении первичных ароматических аминов с помощью трифторперуксусной кислоты в хлористом метилене. Трифторперуксусную кислоту получают непосредственно в реакционной смеси при взаимодействии ангидрида трифторуксусной кислоты и 90%-й перекиси водорода. Метод имеет ограниченную область применения, так как ароматические амины в свою очередь обычно получают восстановлением нитросоединений. Окисление аминогруппы до нитрогруппы с помощью трифторперуксусной кислоты имеет значение для синтеза нитросоединений, содержащих в *орто*- и *пара*-положениях другие электроноакцепторные группировки, например, для получения *орто*- и *пара*-динитробензола, 1,2,4-тринитробензола, 2,6-дихлорнитробензола и др.:

$$O_2N-C_6H_4-NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 40°C]{(CF_3CO)_2O;\ H_2O_2} O_2N-C_6H_4-NO_2\ (86\%);$$

$$2,4-(O_2N)_2C_6H_3-NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 40°C]{(CF_3CO)_2O;\ H_2O_2} 1,2,4-(O_2N)_3C_6H_3\ (88\%);$$

$$2,4,6-Br_3C_6H_2-NH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 40°C]{(CF_3CO)_2O;\ H_2O_2} 2,4,6-Br_3C_6H_2-NO_2\ (100\%).$$

20.1.1.а. СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

Нитрогруппа отличается высокой стабильностью по отношению к электрофильным реагентам и разнообразным окислителям. Большинство нуклеофильных агентов за исключением литий- и магнийорганических соединений, а также литийалюминийгидрида и др. не действуют на нитрогруппу. Нитрогруппа относится к числу превосходных нуклеофугных групп в процессах активированного ароматического нуклеофильного замещения (S_NAr). Так, например, нитрогруппа в 1,2,4-тринитробензоле легко замещается под действием гидроксид-, алкоксид-иона или аминов:

$$1,2,4-(O_2N)_3C_6H_3 + C_6H_5NH_2 \xrightarrow{NR_3} 2,4-(O_2N)_2C_6H_3-NHC_6H_5.$$
$$(87\%)$$

Наиболее важной реакцией ароматических нитросоединений является восстановление до первичных аминов. В промышленных условиях применяется каталитическое гидрирование. В качестве катализатора используют медь на носителе — силикагеле. Катализатор готовят нанесением карбоната меди из суспензии в растворе силиката натрия и последующим восстановлением водородом при нагревании. Выход анилина над этим катализатором составляет 98%:

$$C_6H_5NO_2 + 3H_2 \xrightarrow[350-370°C]{Cu/SiO_2} C_6H_5NH_2 + 2H_2O.$$
$$(98\%)$$

Иногда в промышленном гидрировании нитробензола до анилина в качестве катализатора используют никель в комбинации с оксидами ванадия и алюминия. Такой катализатор эффективен в интервале 250–300°С и легко регенерируется при окислении воздухом. Выход анилина и других аминов составляет 97–98%. Восстановление нитросоединений до аминов может сопровождаться и гидрированием бензольного кольца. По этой причине для получения ароматических аминов избегают использовать в качестве катализаторов платину, палладий или никель Ренея.

Другим методом восстановления нитросоединений является восстановление металлом в кислой или щелочной среде. Восстановление нитросоединений до аминов было открыто в 1842 г. Н.Н. Зининым, который впервые восстановил нитробензол до анилина действием сульфида аммония.

Восстановление нитрогруппы до аминогруппы происходит в несколько стадий, последовательность которых сильно различается в кислой и щелочной среде. Рассмотрим последовательно процессы, протекающие при восстановлении нитросоединений в той и другой среде. При восстановлении в кислой среде в качестве восстановителей применяют железо (олово, цинк) и соляную кислоту. Эффективным восстановителем нитрогруппы является хлорид олова (II) в соляной кислоте. Этот реагент особенно эффективен в тех случаях, когда в ароматическом нитросоединении есть другие функциональные группы: CHO; COR; COOR и др., чувствительные к действию других восстановителей.

Восстановление нитросоединений до первичных аминов в кислой среде идет ступенчато и включает три стадии с переносом двух электронов:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[-H_2O]{+2e;\ +2H^+} C_6H_5N{=}O \xrightarrow{+2e;\ +2H^+} C_6H_5NHOH \xrightarrow{+2e;\ +2H^+} C_6H_5NH_2 + H_2O$$

нитрозобензол — фенилгидроксиламин

В кислой среде каждый из промежуточных продуктов — нитрозобензол и фенилгидроксиламин — быстро восстанавливаются до конечного продукта анилина, и их не удается выделить индивидуально. Однако в апротонных растворителях в нейтральной среде можно зафиксировать промежуточные продукты восстановле-

ния. При восстановлении нитробензола натрием или калием в ТГФ или ДМЭ сначала образуется анион-радикал нитробензола за счет переноса одного электрона от щелочного металла:

$$ArNO_2 + K \xrightarrow{\text{ТГФ}} \left[Ar\dot{N}\begin{smallmatrix} \nearrow \ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}: \\ \searrow \ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}: \end{smallmatrix} \right]^{-} K^{+}.$$

Катион щелочного металла связан в контактную ионную пару с атомом кислорода нитрогруппы анион-радикала. При дальнейшем одноэлектронном восстановлении анион-радикал превращается в дианион, который после протонирования дает нитрозобензол:

$$Ar\dot{N}\begin{smallmatrix} \nearrow O^{-}K^{+} \\ \searrow\!\!\searrow O \end{smallmatrix} + K \xrightarrow{\text{ТГФ}} ArN\begin{smallmatrix} \nearrow O^{-}K^{+} \\ \searrow O^{-}K^{+} \end{smallmatrix} \xrightarrow[H_2O]{+\,2H^{+}}$$

$$\longrightarrow \left[ArN\begin{smallmatrix} \nearrow OH \\ \searrow OH \end{smallmatrix} \right] \xrightarrow{-\,H_2O} Ar{-}N{=}O$$

Нитрозобензол, как и другие ароматические нитрозосоединения, обладает высоким окислительным потенциалом и очень быстро восстанавливается до N-фенилгидроксиламина. Поэтому его не удается выделить в качестве промежуточного продукта восстановления, хотя данные электрохимического восстановления однозначно указывают на его образование. Дальнейшее восстановление нитрозосоединения до N-арилгидроксиламина включает две аналогичные стадии одноэлектронного восстановления до анион-радикала и далее — до дианиона нитрозосоединения, который при протонировании превращается в N-арилгидроксиламин:

$$Ar{-}N{=}O \xrightarrow{+\bar{e}} Ar{-}\dot{N}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^{\ominus} \xrightarrow{+\bar{e}} Ar{-}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\ddot{N}}}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^{\ominus} \xrightarrow{+\,2H^{+}} Ar{-}NH{-}OH\ .$$

Все стадии восстановления ароматических нитросоединений до арилгидроксиламина принципиально ничем не отличаются от восстановления карбонильных соединений с помощью металлов. Последняя стадия — восстановление арилгидроксиламина до первичного амина — сопровождается гетеролитическим расщеплением связи азот-кислород после протонирования субстрата:

$$\mathrm{Ar{-}\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{N}}{-}OH} + 2\bar{e} + 2H^{\oplus} \longrightarrow ArNH_2 + H_2O.$$

Эта стадия не имеет аналогий в ряду карбонильных соединений.

В нейтральном водном растворе можно получить фенилгидроксиламин в качестве продукта восстановления нитробензола. Он получается при восстановлении нитробензола цинком в водном растворе хлорида аммония:

$$C_6H_5NO_2 + Zn + H_2O \xrightarrow[\substack{H_2O;\ 65^\circ C \\ pH = 7{,}5-8{,}5}]{NH_4Cl} \underset{(62-68\%)}{C_6H_5{-}NH{-}OH} + Zn(OH)_2.$$

Арилгидроксиламины легко восстанавливаются в амины при обработке железом или цинком и соляной кислотой:

$$C_6H_5{-}NH{-}OH + Zn + HCl \longrightarrow \underset{(90\%)}{C_6H_5NH_2 \cdot HCl} + ZnCl_2 + H_2O.$$

Поскольку фенилгидроксиламин является промежуточным продуктом восстановления, его можно не только восстановить до анилина, но и окислить до нитрозобензола:

$$C_6H_5{-}NH{-}OH \xrightarrow[H_2O;\ 5^\circ C]{K_2Cr_2O_7;\ H_2SO_4} \underset{(70\%)}{C_6H_5N{=}O}.$$

Это, вероятно, лучший метод получения ароматических нитрозосоединений, которые не удается иным способом выделить в качестве промежуточного продукта восстановления нитросоединений. Ароматические нитрозосоединения легко димеризуются в твердом состоянии, причем их димеры бесцветны. В жидком и газообразном состоянии они мономерны и окрашены в зеленый цвет:

$$\underset{\text{зеленый}}{ArN{=}O} \rightleftharpoons Ar{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{\underset{\oplus}{N}}}{-}\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{\underset{|}{N}}{-}Ar \quad \text{бесцветный димер}.$$

Восстановление нитросоединений металлами в щелочной среде резко отличается от восстановления в кислой среде. В щелочной среде нитрозобензол быстро взаимодействует со вторым промежуточным продуктом восстановления — фенилгидрокси-

ламином, с образованием азоксибензола. Эта реакция по существу подобна присоединению азотистых оснований к карбонильной группе альдегидов и кетонов:

$$C_6H_5\underset{H}{N}\text{-}OH \xrightleftharpoons{OH^{\ominus}} C_6H_5\overset{\ominus}{N}\text{-}O$$

$$C_6H_5\overset{\ominus}{N}\text{-}OH + C_6H_5\overset{+\delta}{N}{=}\overset{-\delta}{O} \longrightarrow C_6H_5\text{-}\underset{\cdot\cdot}{N}(OH)\text{-}N(O^{\ominus})\text{-}C_6H_5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5\text{-}\underset{\cdot\cdot}{N}{=}\underset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\text{-}C_6H_5 + OH^{\ominus}$$

азоксибензол

В лабораторных условиях азоксибензол с хорошим выходом получается при восстановлении нитросоединений боргидридом натрия в ДМСО или старым способом, при использовании в качестве восстановителя As_2O_3 или глюкозы:

$$C_6H_5NO_2 + As_2O_3 \xrightarrow[H_2O;\ 80°C]{NaOH} C_6H_5\text{-}N{=}\underset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\text{-}C_6H_5\ (85\%).$$

Азоксибензол при действии цинка в спиртовом растворе щелочи восстанавливается сначала до азобензола, а при действии избытка цинка далее до гидразобензола.

$$C_6H_5N{=}\underset{\oplus}{N}(O^{\ominus})C_6H_5 \xrightarrow[CH_3OH;\ 70°C]{Zn;\ NaOH} \underset{\text{азобензол}}{C_6H_5N{=}NC_6H_5}\ (84\text{–}86\%);$$

$$C_6H_5N{=}NC_6H_5 + Zn + NaOH \xrightarrow[CH_3OH;\ 70°C]{}$$

$$\longrightarrow C_6H_5\text{–}NH\text{–}NHC_6H_5\ (88\%).$$

В синтетической практике производные азоксибензола могут быть восстановлены до азобензолов под действием триалкилфосфита в качестве восстановителя. С другой стороны, азобензол легко окисляется до азоксибензола перкислотами или перекисью водорода и гладко восстанавливается до гидразобензола в системе палладий-гидразингидрат. Взаимные превращения азобензола, азоксибензола и гидразобензола можно представить следующим общим уравнением:

$$C_6H_5N{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})C_6H_5 \xrightleftharpoons[H_2O_2;\ CH_3COOH;\ 60°C]{P(OR)_3} C_6H_5N{=}NC_6H_5 \rightleftharpoons$$

$$\xrightleftharpoons[O_2\ \text{или}\ NaOCl]{Pd/C,\ NH_2{-}NH_2} C_6H_5NH{-}NHC_6H_5\,.$$

Азобензол существует в виде *цис-* и *транс*-изомеров. При восстановлении азоксибензола получается более стабильный *транс*-изомер, который при облучении УФ-светом превращается в *цис*-изомер:

$$\underset{\textit{транс}\text{-азобензол}}{C_6H_5{-}N{=}N{-}C_6H_5} \xrightleftharpoons[t\ °C]{h\nu} \underset{\textit{цис}\text{-азобензол}}{C_6H_5{-}N{=}N{-}C_6H_5}\,.$$

транс-азобензол *цис*-азобензол

Время жизни *цис*-изомера невелико и период полупревращения при 25°С составляет лишь три часа.

Несимметричные производные азобензола получаются при конденсации нитрозосоединений и первичных ароматических аминов:

$$Ar^1N{=}O + Ar^2NH_2 \longrightarrow Ar^1N{=}NAr^2 + H_2O.$$

При восстановлении ароматических нитросоединений алюмогидридом лития в эфире также образуются азосоединения с выходом, близким к количественному:

$$ArNO_2 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} ArN{=}NA\,.$$

Азобензол восстанавливается цинковой пылью и спиртовой щелочью до гидразобензола. Гидразобензол является, таким образом, конечным продуктом восстановления нитробензола металлом в щелочной среде. На воздухе бесцветный гидразобензол легко окисляется до окрашенного в оранжево-красный цвет азобензола. Вместе с тем, гидразобензол, также как и азобензол и азоксибензол, восстанавливается до анилина под действием дитионита натрия в воде или хлоридом олова (II) в соляной кислоте:

$$C_6H_5\text{-}N{=}N\text{-}C_6H_5 + 2Na_2S_2O_4 + 4H_2O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow 2C_6H_5NH_2 + 4NaHSO_3$$

Суммарно процесс восстановления ароматических нитросоединений металлами в кислой и щелочной среде может быть представлен в виде следующей последовательности превращений:

в кислой среде:

$$ArNO_2 \longrightarrow ArNO \longrightarrow ArNH\text{-}OH \longrightarrow ArNH_2.$$

в щелочной среде

$$ArNO_2 \longrightarrow ArNO \longrightarrow ArNH\text{-}OH$$

$$ArN{=}\overset{\ominus O}{\underset{\oplus}{N}}\text{-}Ar \longrightarrow ArN{=}NAr \longrightarrow ArNH\text{-}NHAr.$$

В промышленности анилин получают каталитическим восстановлением нитробензола на медном или никелевом катализаторе, который вытеснил старинный способ восстановления нитробензола чугунными стружками в водном растворе хлорного железа и соляной кислоты в качестве электролита:

$$4C_6H_5NO_2 + 9Fe + 4H_2O \longrightarrow 4C_6H_5NH_2 + 3Fe_3O_4 .$$

Восстановление нитрогруппы до аминогруппы сульфидом и гидросульфидом натрия в настоящее время имеет значение только для частичного восстановления одной из двух нитрогрупп, например в *м*-динитробензоле или 2,4-динитроанилине:

$$O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + NaHS \xrightarrow{CH_3OH} O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \quad (80{-}85\%).$$

$$O_2N\text{-}C_6H_3(NO_2)\text{-}NH_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{H_2S \text{ и } NH_3} O_2N\text{-}C_6H_3(NH_2)\text{-}NH_2 .$$

(52−58%)

При ступенчатом восстановлении полинитросоединений с помощью сульфида натрия этот неорганический реагент превращается

в тетрасульфид натрия, что сопровождается образованием щелочи:

$$ArNO_2 + 4Na_2S + 4H_2O \longrightarrow ArNH_2 + Na_2S_4 + 6NaOH.$$

Высокая щелочность среды приводит к образованию азокси- и азосоединений в качестве побочных продуктов. Чтобы избежать этого, в качестве восстановителя следует использовать дисульфид натрия или, лучше всего, гидросульфид натрия, где щелочь не образуется.

$$4ArNO_2 + 6NaSH + H_2O \longrightarrow 4ArNH_2 + 3Na_2S_2O_3.$$

20.1.1.6. БЕНЗИДИНОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА

Превращение гидразобензола в 4,4′-диаминобифенил, названный бензидином, под действием сильных минеральных кислот было открыто в 1845 г. Н.Н. Зининым. Впоследствие оно получило название бензидиновой перегруппировки. В настоящее время этим термином объединяют целую группу родственных перегруппировок, приводящих к образованию смеси *орто-* и *пара*-изомерных производных диаминобифенила. При перегруппировке самого гидразобензола получается смесь диаминов, содержащая 70% бензидина и 30% 2,4′-диаминобифенила (дифенилина):

$$C_6H_5{-}NH{-}NH{-}C_6H_5 \xrightarrow[\text{конц.}]{H_2SO_4} H_2N{-}C_6H_4{-}C_6H_4{-}NH_2 \; (70\%) + H_2N{-}C_6H_4{-}C_6H_4(NH_2) \; (30\%).$$

При более низкой температуре в совершенно безводной среде образуется также 2,2′-диаминобифенил (*о*-бензидин). Если *пара*-положение в одном из бензольных ядер гидразобензола занято каким-нибудь заместителем, продуктом перегруппировки оказывается производное дифениламина (так называемая семидиновая перегруппировка):

$$X{-}C_6H_4{-}NH{-}NH{-}C_6H_5 \xrightarrow[CH_3OH]{HCl} X{-}C_6H_4{-}NH{-}C_6H_4{-}NH_2$$

X = Cl; Br; RO; R

При изучении механизма бензидиновой и родственных перегруппировок было установлено, что они протекают внутримолекулярно. Если два различных гидразобензола подвергнуть совместной перегруппировке, продуктами реакции оказываются только соответствующие бензидины, а продукты перекрестной перегруппировки отсутствуют. Скорость реакции перегруппировки самого гидразобензола пропорциональна его концентрации и квадрату концентрации протона. Это означает, что перегруппировке подвергается дипротонированная форма гидразобензола. Было также показано, что монопротонированная форма гидразобензола превращается нацело в бензидин только при повторной обработке кислотой. Эти данные согласуются со следующим механизмом бензидиновой перегруппировки:

$$C_6H_5{-}NH{-}NH{-}C_6H_5 + 2H^+ \rightleftharpoons C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_2{-}\overset{\oplus}{N}H_2C_6H_5 \longrightarrow \left[\ \overset{\oplus}{H_2N}\text{----}\overset{\oplus}{NH_2}\ \right] \longrightarrow \overset{\oplus}{H_2N}{=}C_6H_4H{-}HC_6H_4{=}\overset{\oplus}{NH_2} \xrightarrow{-2H^+} H_2N{-}C_6H_4{-}C_6H_4{-}NH_2$$

Предполагается, что переходное состояние образуется из такой конформации гидразобензола, в которой сильно сближены между собой два соответствующих атома углерода обоих бензольных колец. Согласно квантовохимическому расчету, расстояние между взаимодействующими центрами в такой конформации составляет всего 0,15 нм и почти не отличается от длины центральной углерод-углеродной связи двух колец бифенила. Образование новой углерод-углеродной связи и разрыв старой связи двух атомов азота происходит строго синхронно. Согласно современной терминологии, бензидиновая перегруппировка относится к числу [5,5]-сигматропных перегруппировок (см. гл. 25 и 26, ч. 4). Бензидин и его производные канцерогенны и вызывают рак мочевого пузыря. По этой причине производство бензидина из года в год резко сокращается. Использование бензидина в текстильной промышленности запрещено.

20.1.2. НИТРОАЛКАНЫ

По методам синтеза и свойствам нитроалканы резко отличаются от ароматических нитросоединений. В этом разделе будут приведены только наиболее важные общие методы получения и химические превращения алифатических нитросоединений.

20.1.2.а. ПОЛУЧЕНИЕ НИТРОАЛКАНОВ

Прямое нитрование алканов в жидкой или газовой фазе под действием 50—70%-й водной азотной кислоты при 500—700°С или тетраокиси азота при 300—500°С имеет промышленное значение только для получения простейших нитроалканов, так как нитрование в этих условиях всегда сопровождается крекингом углеводородов (см. гл. 4, ч. 1) и обычно приводит к сложной смеси самых разнообразных нитросоединений. По этой причине реакция не получила широкого распространения.

Наиболее общим методом получения нитроалканов до сих пор остается реакция алкилирования нитрит-иона, открытая В. Мейером в 1872 г. В классическом методе В. Мейера нитрит серебра взаимодействует с первичными или вторичными алкилбромидами или алкилиодидами в эфире, петролейном эфире или без растворителя при 0—20°С с образованием смеси нитроалкана и алкилнитрита:

$$RBr + AgNO_2 \xrightarrow[0-10^\circ C]{\text{эфир}} RNO_2 + RONO + AgBr\ .$$

Нитрит-ион принадлежит к числу амбидентных анионов с двумя независимыми нуклеофильными центрами (азот и кислород), которые не связаны в единую мезомерную систему. Реакционная способность амбидентного нитрит-иона с двумя независимыми нуклеофильными центрами резко отличается от реакционной способности енолят-ионов с двумя нуклеофильными центрами, связанными в единую мезомерную систему. Соотношение продуктов N- и O-алкилирования (нитроалкан/алкилнитрит) в реакции алкилбромидов и иодидов с нитритом серебра (реакция Мейера) решающим образом зависит от природы алкильной группы в алкилгалогениде. Выход первичных нитроалканов достигает 75—85%, однако выход резко снижается до 15—18% для вторичных и 5% — для третичных нитроалканов. Таким образом, ни третичные, ни вторичные алкилгалогениды не пригодны для синтеза нитроалканов при взаимодействии с нитритом серебра. Реакция Мейера является превосходным и, очевидно, лучшим способом получения первичных нитроалканов, арилнитрометанов и α-нитроэфиров карбоновых кислот:

$$RCH_2Br + AgNO_2 \xrightarrow[0-20^\circ C]{эфир} \underset{(75-80\%)}{RCH_2NO_2} + \underset{(20-25\%)}{RCH_2ONO} + AgBr\ ;$$

$$ArCH_2Br + AgNO_2 \xrightarrow[0-10^\circ C]{эфир} ArCH_2NO_2 + ArCH_2ONO + AgBr\ ;$$

$$\underset{\substack{|\\ I}}{RCH}COOC_2H_5 + AgNO_2 \xrightarrow[20^\circ C]{эфир} \underset{\substack{|\\ NO_2}}{RCH}COOC_2H_5 + AgI\ . \quad (75-85\%)$$

Для получения нитроалканов следует использовать только алкилбромиды и алкилиодиды, поскольку алкилхлориды, алкилсульфонаты и диалкилсульфаты не взаимодействуют с нитритом серебра. Из α,ω-дибромидов легко получаются α,ω-динитроалканы.

Н. Корнблюм (1955 г.) предложил модифицированный общий метод получения первичных и вторичных нитроалканов, а также α,ω-динитроалканов и нитрозамещенных кетонов. Метод основан на алкилировании нитритов щелочных металлов первичными или вторичными алкилгалогенидами в диполярном апротонном растворителе ДМФА. Чтобы предотвратить последующее нитрозирование нитроалкана параллельно образующимся алкилнитритом, в реакционную смесь необходимо вводить мочевину или, лучше, многоатомные фенолы — резорцин или флороглюцин. Выход первичных нитроалканов по этому методу не превышает 60%, т.е. ниже, чем при алкилировании нитрита серебра (75–80%). Однако вторичные нитроалканы следует получать алкилированием нитрита натрия в ДМФА:

$$CH_3\underset{\substack{|\\ Br}}{CH}(CH_2)_nCH_3 + NaNO_2 \xrightarrow[25^\circ C]{ДМФА}$$

$$\longrightarrow \underset{(55-60\%)}{CH_3\underset{\substack{|\\ NO_2}}{CH}(CH_2)_nCH_3} + \underset{(25-30\%)}{CH_3\underset{\substack{|\\ ONO}}{CH}(CH_2)_nCH_3} + NaBr\ .$$

Третичные алкилгалогениды подвергаются элиминированию под действием нитрит-иона и не образуют нитросоединений. Эфиры α-хлор- или α-бромзамещенных кислот гладко превращаются в эфиры α-нитрозамещенных кислот с выходом 60–80% при взаимодействии с нитритом натрия в ДМФА или ДМСО.

Другой общий метод синтеза нитроалканов состоит в окислении оксимов кетонов с помощью трифторперуксусной кислоты в ацетонитриле:

$$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{=NOH} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O};\ \text{H}_2\text{O}_2} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{–NO}_2\ (60\%).$$

Первоначально при окислении оксимов образуется аци-форма нитросоединения, которая в кислой среде изомеризуется в нитросоединение. Кроме оксимов можно окислять также и первичные амины перуксусной кислотой или *м*-хлорпербензойной кислотой:

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{–NH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{–NO}_2\ (70\%).$$

Более ста лет назад Г. Кольбе описал метод получения нитрометана при взаимодействии хлорацетата натрия и нитрита натрия в водном растворе при 80–85°C:

$$\text{ClCH}_2\text{COONa} + \text{NaNO}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{85^\circ\text{C}} [\text{O}_2\text{NCH}_2\text{COO}^{\ominus}\text{Na}^{\oplus}] \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{85^\circ\text{C}}$$

$$\longrightarrow \underset{(35-38\%)}{\text{CH}_3\text{NO}_2} + \text{CO}_2 + \text{NaHCO}_3$$

Промежуточно образующийся анион нитроуксусной кислоты декарбоксилируется до нитрометана. Для получения гомологов нитрометана способ Кольбе не имеет значения из-за низкого выхода нитроалканов. Идея метода была остроумно использована при разработке современного общего метода получения нитроалканов. Дианионы карбоновых кислот нитруются под действием алкилнитрата с одновременным декарбоксилированием α-нитрозамещенной карбоновой кислоты:

$$\text{RCH}_2\text{COOH} \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{2\text{LiN}(\text{C}_3\text{H}_7\text{-}i\,)_2} \underset{\text{Li}}{\text{RCHCOOLi}} \xrightarrow[2)\ \text{H}_3\text{O}^+]{1)\ \text{C}_3\text{H}_7\text{ONO}_2}$$

$$\longrightarrow \left[\text{R–}\underset{\text{NO}_2}{\text{CH}}\text{–COOH}\right] \longrightarrow \underset{(45-65\%)}{\text{RCH}_2\text{NO}_2} + \text{CO}_2$$

Нитрование карбанионов с помощью алкилнитратов широко используется и для получения α,ω-динитроалканов. С этой целью

енолят-ионы циклических кетонов обрабатывают двумя эквивалентами алкилнитрата. Раскрытие цикла с последующим декарбоксилированием приводит к α,ω-динитроалкану:

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[2)\ 2RONO_2]{1)\ 2KNH_2;\ ж.\ NH_3} \text{2,6-бис}(\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})_2\text{=})\text{циклогексанон} \xrightarrow{H_3O^+} \underset{(90\%)}{O_2N(CH_2)_5NO_2}.$$

Аналогично протекает нитрование енолят-ионов сложных эфиров:

$$ArCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ RONO_2]{1)\ C_2H_5OK} ArCH{=}NO_2K + (C_2H_5O)CO \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_3O^+} ArCH_2NO_2\ (80\%)$$

20.2.2. РЕАКЦИИ НИТРОАЛКАНОВ

20.2.2.а. ТАУТОМЕРИЯ НИТРОАЛКАНОВ

Первичные и вторичные нитроалканы находятся в таутомерном равновесии с аци-формой нитросоединения, называемой иначе нитроновой кислотой:

$$RCH_2\overset{\oplus}{N}(\to O^{\ominus}){=}O \rightleftharpoons RCH{=}\overset{\oplus}{N}(\to O^{\ominus})OH.$$

Из двух таутомерных форм нитроформа гораздо более стабильна и преобладает в равновесии. Для нитрометана при 20°C концентрация аци-формы не превышает $1 \cdot 10^{-7}$ от доли нитроалкана, для 2-нитропропана она возрастает до $3 \cdot 10^{-3}$. Количество аци-формы возрастает для фенилнитрометана. Изомеризация аци-нитросоединения в нитросоединение происходит медленно. Это дает возможность определить концентрацию аци-формы титрованием бромом с очень высокой степенью точности. Малая скорость взаимопревращения двух таутомерных форм позволила А. Ганчу еще в 1896 г. выделить индивидуально обе таутомерные формы фенилнитрометана. Фенилнитрометан нацело растворяется в холодном водном растворе гидроксида натрия. При его

обработке водной уксусной кислотой при 0°С образуется бесцветное твердое вещество, представляющее собой аци-форму фенилнитрометана. Она мгновенно окрашивается в красный цвет при обработке хлоридом железа (III) и количественно титруется бромом. При стоянии твердая аци-форма медленно изомеризуется в более стабильную жидкую форму фенилнитрометана. Иногда эта изомеризация осуществляется очень медленно, в течение нескольких дней: превращение нитроциклододекана, например, заканчивается только через десять дней. Для простых нитроалканов, например нитрометана, нитроэтана и 2-нитропропана, аци-форму не удается выделить индивидуально, так как она довольно легко в течение 15–30 мин при 0°С изомеризуется в нитро-форму и о содержании аци-формы можно судить только по данным титрометрического бромирования. Концентрация двух таутомерных форм для любого соединения всегда обратно пропорциональна кислотности таутомерных форм, аци-форма нитроалканов во всех случаях является более сильной кислотой по сравнению с нитроформой. Для нитрометана в воде $pK_a \sim 10{,}2$, тогда как для его аци-формы $CH_2{=}\overset{\oplus}{N}\begin{smallmatrix}-O^{\ominus}\\ \diagdown OH\end{smallmatrix}$ $pK_a = 3{,}2$. Для 2-нитропропана это различие значительно меньше, pK_a $(CH_3)_2CHNO_2$ составляет 7,68, а для $(CH_3)_2C{=}NOOH$ $pK_a = 5{,}11$. Различие в величинах pK_a для двух форм не является неожиданным (см. гл. 3, ч. 1), поскольку аци-форма представляет собой О–Н-кислоту, тогда как нитро-форма относится к СН-кислотам. Напомним, что аналогичная закономерность наблюдается для кето- и енольных форм карбонильных соединений, где енол оказывается более сильной ОН-кислотой по сравнению с СН-кислотностью кето-формы. Ацинитросоединения представляют собой довольно сильные кислоты, образующие соли даже при взаимодействии с карбонатом натрия, в отличие от нитро-формы нитроалканов, которая не реагирует с карбонат-ионом. Таутомерные превращения обеих форм нитроалканов катализируются как кислотами, так и основаниями аналогично енолизации альдегидов и кетонов.

20.2.2.6. РЕАКЦИИ АМБИДЕНТНЫХ АНИОНОВ НИТРОАЛКАНОВ

При действии основания как на нитро-, так и на аци-форму нитросоединения, образуется общий для них обеих мезомерный амбидентный анион, в котором заряд делокализован между атомами кислорода и углерода:

$$RCH_2\overset{\oplus}{N}{\begin{smallmatrix}\nearrow O^{\ominus}\\ \searrow O\end{smallmatrix}} \underset{BH}{\overset{B^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} RCH{=\!=}\overset{\oplus}{N}{\begin{smallmatrix}O^{\ominus}\\ O\end{smallmatrix}}^{\ominus} + BH \underset{B^{\ominus}}{\overset{BH}{\rightleftharpoons}} RCH{=}\overset{\oplus}{N}{\begin{smallmatrix}\nearrow O^{\ominus}\\ OH\end{smallmatrix}}\ .$$

Амбидентные анионы нитроалканов во всех отношениях являются близкими аналогами енолят-ионов карбонильных соединений. Для них характерны те же самые реакции замещения, что и для енолят-ионов. Наиболее типичными и важными реакциями с участием анионов нитроалканов являются галогенирование, алкилирование, ацилирование, конденсации с карбонильными соединениями, реакции Манниха и Михаэля — все те, которые типичны и для енолят-ионов. В зависимости от природы электрофильного агента и в некоторой степени от строения нитроалкана замещение может происходить с участием либо кислородного, либо углеродного, либо обоих центров амбидентного аниона нитроалкана.

Галогенирование щелочных солей нитросоединений осуществляется только по атому углерода: реакцию можно остановить на стадии введения одного атома галогена:

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[2)\ Cl_2;\ H_2O;\ 0°C]{1)\ NaOH} \underset{\displaystyle Cl}{RCHNO_2}\ .$$

Нитрозирование первичных нитроалканов приводит к образованию так называемых нитроловых кислот:

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[H_2O;\ 0°C]{NaNO_2;\ H_2SO_4} \underset{\displaystyle N{=}O}{RCHNO_2} \xrightarrow[H_3O^+;\ H_2O]{\text{изомеризация;}}$$

$$\longrightarrow \underset{\displaystyle \| \atop N{-}OH}{RCNO_2}$$

Вторичные нитроалканы в тех же условиях дают псевдонитролы:

$$R_2CHNO_2 \xrightarrow[H_2O;\ 0°C]{NaNO_2;\ H_2SO_4} R_2C{\begin{smallmatrix}\nearrow N{=}O\\ \searrow NO_2\end{smallmatrix}} + H_2O\ .$$

Нитроловые кислоты бесцветны и при встряхивании с раствором гидроксида натрия образуют соли, окрашенные в красный цвет. В

отличие от них псевдонитролы имеют в нейтральной среде голубую окраску. Эти соединения могут быть использованы для идентификации первичных и вторичных нитроалканов. Третичные нитроалканы не взаимодействуют при 0°С с азотистой кислотой.

Алкилирование амбидентных анионов нитроалканов протекает, в отличие от галогенирования и нитрозирования, исключительно или преимущественно по атому кислорода с образованием в качестве промежуточных соединений эфиров аци-формы, которые носят название нитроновых эфиров. Нитроновые эфиры термически неустойчивы и выше 20°С подвергаются окислительно-восстановительному распаду на оксим и карбонильное соединение:

$$RCH_2Br + (CH_3)_2C\overset{-}{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\cdots O \xrightarrow[\text{или } C_2H_5OH]{\text{ДМФА}} (CH_3)_2C{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\text{–}O\text{–}CH(H)\text{–}R \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2C{=}N{-}OH + RCHO\ .$$

Оксим всегда образуется как конечный продукт восстановления нитроалкана, тогда как альдегид оказывается конечным продуктом окисления алкилирующего агента. Эта реакция нашла широкую область применения в синтезе ароматических и α,β-ненасыщенных альдегидов.

При взаимодействии щелочных солей 2-нитропропана с замещенными бензилгалогенидами конечными продуктами являются оксим ацетона и ароматический альдегид:

$$(CH_3)_2C\overset{-}{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\cdots O\,Na^{\oplus} + X\text{–}C_6H_4\text{–}CH_2Z \rightarrow \left[(CH_3)_2C{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\text{–}O\text{–}CH(H)\text{–}C_6H_4\text{–}X\right] \rightarrow$$

$$\xrightarrow{t\,^{o}C} (CH_3)_2C{=}N{-}OH + X\text{–}C_6H_4\text{–}C(=O)H$$

Еще более важную роль играет алкилирование амбидентных анионов нитроалканов под действием аллилгалогенидов для получения α,β-ненасыщенных альдегидов:

$$(CH_3)_2C\overset{-}{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\cdots O\,Na^{\oplus} + RCH{=}CH{-}CH_2X \rightarrow \left[(CH_3)_2C{-}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\text{–}O\text{–}CH(H)\text{–}CH{=}CHR\right] \rightarrow$$

$$\xrightarrow{t\,^{o}C} (CH_3)_2C{=}N{-}OH + RCH{=}CH{-}C(=O){-}H$$

Как следует из приведенных выше примеров, в отличие от енолят-ионов анионы нитроалканов подвергаются региоселективному O-алкилированию. Такое резкое различие в поведении двух родственных классов амбидентных анионов обусловлено высокой степенью локализации заряда на атоме кислорода аниона нитроалкана. Эфиры аци-формы нитроалканов легко могут быть выделены индивидуально при алкилировании солей нитроалканов тетрафторборатами триалкилоксония в хлористом метилене при 0–(–20°C):

$$\begin{matrix}R^1\\ \\R^2\end{matrix}\!\!>\!C\overset{\oplus}{\underset{\ominus}{=\!=}}N\!\!<\!\begin{matrix}O^{\ominus}\\ \\O\end{matrix} + R_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[0-(-20)^{\circ}C]{CH_2Cl_2;} \begin{matrix}R^1\\ \\R^2\end{matrix}\!\!>\!C=\overset{\oplus}{N}\!\!<\!\begin{matrix}O^{\ominus}\\ \\OR\end{matrix} + R_2O\ .$$

(80–95%)

C-алкилирование анионов мононитроалканов имеет место при взаимодействии с *пара*- и *орто*-нитробензилхлоридом. Изменение региоселективности в этом случае связано с изменением механизма реакции. O-алкилирование аниона нитроалкана представляет собой обычный процесс бимолекулярного нуклеофильного замещения. Для C-алкилирования анионов нитросоединений под действием *п*-нитробензилгалогенидов реализуется механизм с участием анион-радикалов в качестве интермедиатов. По своей сути этот механизм совершенно аналогичен $S_{RN}1$-механизму, описанному ранее для некоторых реакций нуклеофильного ароматического замещения (гл. 15, ч. 2):

$$(CH_3)_2C{=}NO_2^{\ominus} + п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Cl \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2C{=}\dot{N}O_2 + п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Cl^{\dot{-}};$$

$$п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Cl^{\dot{-}} \longrightarrow п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2^{\bullet} + Cl^{\ominus};$$

$$п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2^{\bullet} + (CH_3)_2C{=}NO_2^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2{-}C(CH_3)_2NO_2^{\dot{-}}$$

$$п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2C(CH_3)_2NO_2^{\dot{-}} + п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Cl \longrightarrow$$

$$\longrightarrow п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2C(CH_3)_2NO_2 + п\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Cl^{\dot{-}} \text{ и т.д.}$$

Открытие анион-радикального механизма С-алкилирования солей нитроалкаиов и других амбидентных анионов позволило Н. Корнблюму в 1970—1975 гг. разработать исключительно эффективный метод алкилирования амбидентных анионов нитроалканов с помощью α-нитрозамещенных сложных эфиров, нитрилов, α,α-динитросоединений и α-нитросульфонов — реагентов, способствующих реализации анион-радикального цепного процесса.

$$(CH_3)_2C(NO_2)\text{-}COOC_2H_5 + (CH_3)_2C{=}NO_2^{\ominus} \longrightarrow (CH_3)_2C(COOC_2H_5)\text{-}C(NO_2)(CH_3)_2 \ (95\%).$$

$$\text{1-CN-1-}NO_2\text{-циклопентан} + (CH_3)_2C{=}NO_2^{\ominus} \longrightarrow \text{1-CN-1-}[C(CH_3)_2NO_2]\text{-циклопентан} \ (84\%).$$

$$\text{1,1-}(NO_2)_2\text{-циклогексан} + (CH_3)_2C{=}NO_2^{\ominus} \longrightarrow \text{1-}NO_2\text{-1-}[C(CH_3)_2NO_2]\text{-циклогексан} \ (91\%).$$

Следует отметить, что в этих реакциях замещение происходит даже у третичного атома углерода:

$$\text{1-Br-1-}NO_2\text{-циклогексан} + C_6H_{10}{=}NO_2^{\ominus} \longrightarrow \text{1,1'-}(NO_2)_2\text{-бициклогексил} \ (89\%).$$

С-алкилирование удается сделать практически единственным направлением реакции в случае алкилирования дианионов нитроалканов. Дианионы нитроалканов образуются при обработке первичных нитроалканов двумя эквивалентами *н*-бутиллития в ТГФ при $-100°C$:

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[\text{ТГФ; } -100°C]{2\ \textit{н}\text{-}C_4H_9Li} R\overset{\ominus}{C}H{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ R^1Br} (R^1)(R)CH\text{-}NO_2.$$

Эти дианионы подвергаются также региоселективному С-ацилированию при взаимодействии с ацилгалогенидами или ангидридами карбоновых кислот:

$$\overset{\ominus}{R}CH=\overset{\oplus}{N}\begin{matrix}O^{\ominus}\\O^{\ominus}\end{matrix}\xrightarrow[2)\ H_3O^+;\ -78°C]{1)\ R^1COX;\ ТГФ;\ -78°C} R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{C}H}-NO_2 .$$

С-ацилирование дианионов нитроалканов выгодно отличается от О-ацилирования моноанионов нитросоединений, которое приводит к образованию сложной смеси трудноразделимых продуктов вторичных превращений смешанных ангидридов нитроновых кислот как первичных продуктов О-ацилирования. В отличие от этого при взаимодействии первичных нитроалканов с метоксимагнийметилкарбонатом происходит гладкое С-карбоксилирование — это общий метод синтеза α-нитрокарбоновых кислот:

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ CH_3O\text{-}Mg\text{-}O\text{-}\overset{O}{\overset{//}{C}}\text{-}OCH_3} \underset{NO_2}{\underset{|}{RCHCOOH}}.$$

20.2.2.в. КОНДЕНСАЦИЯ АНИОНОВ НИТРОАЛКАНОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ (РЕАКЦИЯ АНРИ)

Конденсация анионов первичных и вторичных нитроалканов с альдегидами и кетонами приводит к образованию β-гидроксинитроалканов или продуктов их дегидратации — α,β-непредельных нитросоединений:

$$CH_3(CH_2)_7CHO + CH_3NO_2 \xrightarrow[C_2H_5OH;\ 0°C]{KOH} CH_3(CH_2)_7\underset{OH}{\underset{|}{C}H}-CH_2NO_2\ ;\quad (80\%)$$

$$C_6H_5CHO + CH_3NO_2 \xrightarrow[C_2H_5OH-H_2O;\ 25°C]{NaOH\ или\ KOH} \underset{(75\%)}{C_6H_5CH=CH-NO_2} .$$

Эта реакция, открытая Л. Анри в 1895 г., может рассматриваться как разновидность альдольно-кротоновой конденсации карбонильных соединений. В конденсации принимает участие анион нитроалкана, а не карбонильного соединения, поскольку кислотность нитроалканов ($pK_a \sim 10$) на десять порядков выше кислотности карбонильных соединений ($pK_a \sim 20$). Эффективными катализаторами реакции Анри являются гидроксиды, алкоксиды и карбонаты щелочных и щелочноземельных металлов. Щелочность среды следует тщательно контролировать для того,

чтобы исключить альдольную конденсацию карбонильных соединений или реакцию Канниццаро для ароматических альдегидов. Первичные нитроалканы могут также реагировать с двумя молями карбонильного соединения, поэтому соотношение реагентов следует соблюдать очень тщательно. При конденсации ароматических альдегидов обычно образуются α-нитроалкены, и реакцию очень трудно остановить на стадии образования β-гидроксинитроалкана.

20.2.2.г. ПРИСОЕДИНЕНИЕ АНИОНОВ НИТРОАЛКАНОВ К АКТИВИРОВАННОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ ПО МИХАЭЛЮ И РЕАКЦИЯ МАННИХА С УЧАСТИЕМ НИТРОАЛКАНОВ

Анионы первичных и вторичных нитроалканов присоединяются по кратной связи α, β-непредельных карбонильных соединений, сложных эфиров и цианидов аналогично тому, как присоединяются к активированной двойной связи енолят-ионы:

$$R_2\overset{\ominus}{C}{=\!=\!=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})(=O) + CH_2{=}CH\text{-}X \longrightarrow R_2C(NO_2)\text{-}CH_2CH_2X$$

$$X = C(=O)R;\ COOR;\ CN$$

Для первичных нитроалканов реакция может идти и дальше с участием второго моля $CH_2{=}CHX$. Анионы нитроалканов в реакции присоединения по Михаэлю получают обычным образом, с помощью этилата натрия или диэтиламина в качестве основания. α-Нитроалкены могут быть также использованы в качестве акцепторов в реакции михаэлевского присоединения стабилизированных сопряжением карбанионов. Присоединение анионов нитроалканов к α-нитроалкенам является одним из наиболее простых и удобных методов синтеза алифатических динитросоединений:

$$RC(NO_2){=}CH_2 + RCH_2NO_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}Na^{\oplus}} RCH(NO_2)CH_2\text{-}C(R)(H)\text{-}NO_2.$$

Такого типа присоединение может происходить и в условиях реакции Анри в результате дегидратации продукта конденсации альдегида или кетона с нитроалканом и последующего присоединения нитроалкана:

$$CH_3COCH_3 + CH_3NO_2 \xrightarrow[C_2H_5OH;\ 0-5^\circ C]{KOH} (CH_3)_2C(OH)CH_2NO_2 \xrightarrow[-H_2O]{50^\circ C}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2C{=}CHNO_2 \xrightarrow[C_2H_5OK]{CH_3NO_2} (CH_3)_2C(CH_2NO_2)_2$$

Первичные и вторичные алифатические амины вступают в реакцию Манниха с первичными и вторичными нитроалканами и формальдегидом:

$$R_2NH + HCHO + R^1_2CHNO_2 \longrightarrow R^1_2C(NO_2)CH_2NR_2 + H_2O.$$

По своему механизму и области применения эта реакция ничем не отличается от классического варианта реакции Манниха с участием карбонильных соединений вместо нитроалканов.

20.2.2.д. РЕАКЦИЯ НЕФА

Соли аци-формы нитроалканов расщепляются до карбонильных соединений при обработке разбавленным раствором минеральной кислоты при низкой температуре. Первичные нитроалканы в этих условиях расщепляются до альдегидов, а вторичные — до кетонов:

$$2\,RCH{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\overset{\ominus}{O} + 2H^+ \xrightarrow[0-5^\circ C]{H_2O} 2RCHO + N_2O + H_2O;\quad (70-80\%)$$

$$2\,R_2C{=}\overset{\oplus}{N}(O^{\ominus})\overset{\ominus}{O} + 2H^+ \xrightarrow[0-5^\circ C]{H_2O} 2RCOR + N_2O + H_2O.\quad (80-85\%)$$

Эта своеобразная реакция занимает особое место среди других превращений нитроалканов и не имеет ярко выраженной аналогии среди других классов органических соединений. Она была открыта в 1894 г. Дж. Нефом и до сих пор применяется для синтеза карбонильных соединений, содержащих другие легко окисляемые функциональные группы:

$$HOCH_2(CHOH)_4CH_2NO_2 \xrightarrow[H_2O;\ 0^\circ C]{1)\ NaOH;\ 2)\ H_3O^+} HOCH_2(CHOH)_4CHO\ (70\%);$$

$$\text{2-фенил-6-нитроциклогексен} \xrightarrow[2)\ H_3O^+;\ H_2O;\ 0^\circ C]{1)\ NaOH} \text{2-фенилциклогекс-5-енон} \quad (81\%).$$

Было установлено, что направление кислотного расщепления первичных нитроалканов можно полностью изменить при замене 2-нормальной на 30-нормальную серную кислоту. В разбавленной кислоте идет расщепление до альдегида по Нефу, в то время как в 85–90%-й серной кислоте имеет место расщепление до карбоновых кислот. Это позволяет целенаправленно управлять реакцией расщепления первичных нитроалканов:

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4;\ t\,^\circ C} RC(=O)NHOH \xrightarrow{H_3O^+;\ H_2O} RCOOH + NH_2OH.$$

Для расщепления в сильнокислой среде был предложен следующий механизм реакции:

$$RCH_2NO_2 \overset{H^+}{\rightleftharpoons} RCH{=}\overset{\oplus}{N}OOH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} RCH{=}\overset{\oplus}{N}(OH)_2 \rightleftharpoons$$

$$\overset{H^+}{\rightleftharpoons} RC(H){=}\overset{\oplus}{N}(OH){-}\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow RC{\equiv}\overset{\oplus}{N}{-}OH \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow RC(=O)NHOH \xrightarrow[H_2O]{H^+} RCOOH + NH_2OH$$

20.3. АРОМАТИЧЕСКИЕ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

Ароматическими диазосоединениями называются вещества, в которых один из атомов азота азогруппы $-N{=}N-$ связан с ароматическим радикалом, а другой с гетероатомом. В качестве примера можно привести фенилдиазоаминобензол $C_6H_5N{=}N{-}NHC_6H_5$, фенилоксидиазобензол $C_6H_5N{=}N{-}OC_6H_5$. Если оба атома азота азо-группы связаны с ароматическими радикалами, соединения называются ароматическими азосоединениями, например *п*-$NH_2{-}C_6H_4N{=}N{-}C_6H_5$ — *п*-аминоазобензол. Наиболее важным представителем ароматических диазосоединений являются арендиазониевые соли $Ar{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ X^{\ominus}$. Соли арендиазония,

где X^- — анион сильной кислоты Cl^-, Br^-, HSO_4^- или комплексный анион — BF_4^-, $SnCl_6^{2-}$, PF_6^-, SbF_6^-, $HgCl_3^-$ и т.д., представляют собой типичные ионные кристаллические вещества, растворимость которых в воде и спиртах определяется главным образом природой аниона X^-. В воде обычно хорошо растворимы галогениды и сульфаты арендиазония, соли же с комплексным анионом характеризуются низкой растворимостью.

20.3.1. СТРОЕНИЕ СОЛЕЙ АРЕНДИАЗОНИЯ

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, катион арендиазония представляет собой плоскую систему с линейно расположенными в плоскости ароматического кольца атомами азота. Спектральные и рентгеноструктурные данные свидетельствуют о наличии тройной связи азот-азот в солях диазония $Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv NX^{\ominus}$. Анион хлора в бензолдиазонийхлориде расположен по одну сторону плоскости на 0,32 нм от диазониевой группы, чуть ближе к концевому атому азота, чем к азоту, непосредственно связанному с бензольным кольцом. Это указывает на то, что оба атома азота несут положительный заряд, что подтверждается и данными квантовомеханического расчета: положительный заряд на концевом атоме азота вдвое меньше (+ 0,270), чем у центрального атома азота (+0,5842), за счет $-M$-эффекта центрального атома азота. Диазогруппа $^{\oplus}N\equiv\ddot{N}$ относится к сильнейшим электроноакцепторным заместителям. Индукционные ароматические константы σ^0 для *п*-нитро- и *п*-диазогруппы равны соответственно 0,89 и 1,56. Отсюда следует, что диазогруппа значительно превосходит нитрогруппу по своим акцепторным свойствам. Это находит свое отражение в батохромном сдвиге максимума поглощения в УФ-спектре диазониевых солей *п*-$X-C_6H_4N_2^+$ в водном растворе при переходе к заместителям X, обладающим большим $+M$-эффектом. Так, например, максимум поглощения возрастает с 262 нм для катиона бензолдиазония $C_6H_5-\overset{\oplus}{N}\equiv\ddot{N}$ до 314 нм для катиона *п*-$CH_3O-C_6H_4-\overset{\oplus}{N}\equiv\ddot{N}$. Сопряжением π-электронов ароматического кольца с диазогруппой обусловлена также более высокая стабильность катионов ArN_2^+ по сравнению с катионами $AlkN_2^+$, которые мгновенно разлагаются с выделением азота и образованием чрезвычайно активного карбокатиона Alk^+. Относительная стабильность ароматических солей диазония в очень большой степени зависит от природы противоиона и заместителей в бензольном кольце. Соли с комплексными анионами

BF_4^-, SbF_6^-, $HgCl_3^-$ и др. намного стабильнее растворимых в воде галогенидов и сульфатов диазония и могут иногда сохраняться в твердом виде на воздухе при 20°С в течение нескольких недель. Сухие галогениды диазония, напротив, очень неустойчивы и взрывчаты, поэтому их не выделяют из раствора в индивидуальном виде. Введение в *о*- и *п*-положение бензольного кольца электроноакцепторных заместителей увеличивает стабильность солей диазония, а введение электронодонорных заместителей понижает их стабильность.

20.3.2. ДИАЗОТИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ. ПОЛУЧЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ

Соли арендиазония образуются при взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой. Эта реакция была открыта в 1858 г. П. Гриссом и сразу же приобрела огромное значение в синтезе ароматических соединений самых разнообразных классов. В промышленности соли арендиазония нашли широкое применение для получения огромного количества разнообразных азокрасителей всех цветов и оттенков. По этой причине диазотирование относится к числу важнейших и наиболее подробно изученных реакций в органической химии.

Диазотирование первичных ароматических аминов описывается следующим суммарным уравнением:

$$ArNH_2 + NaNO_2 + 2HCl \longrightarrow Ar\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\overset{\ominus}{Cl} + NaCl + 2H_2O.$$

Согласно приведенному уравнению, для диазотирования требуется два эквивалента соляной кислоты. Фактически же соляную, серную или другую сильную минеральную кислоту берут в количестве не менее трех эквивалентов, чтобы по окончании диазотирования pH не превышало 0,5–1,5. Высокая кислотность среды необходима для того, чтобы подавить две побочные реакции с участием образующегося катиона арендиазония и исходного ароматического амина. В одной из них из диазокатиона и амина получается диазоаминосоединение, часто называемое триазеном, а в другой — аминоазосоединение:

$$Ar\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + H_2N\text{-}Ar \longrightarrow \underset{\text{триазен}}{ArN{=}N\text{-}NH\text{-}Ar};$$

$$Ar\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + C_6H_5\text{-}NH_2 \longrightarrow Ar\text{-}N{=}N\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2.$$

В растворе с низким значением pH резко понижается концентрация свободного амина и тем самым подавляются оба этих нежелательных процесса. Диазотирование — экзотермическая реакция, сопровождающаяся выделением большого количества тепла, а соли арендиазония термически малоустойчивы, поэтому диазотирование, как правило, проводят при охлаждении, поддерживая температуру в интервале 0–5°С. В большинстве случаев при диазотировании медленно прибавляют водный раствор нитрита натрия к сильно охлажденной мелкодисперсной взвеси амина в водной кислоте. Слабоосновные амины — 2,4-динитроанилин, 4-нитро-2,6-дихлоранилин, аминоантрахиноны и др., диазотируют в концентрированной серной кислоте под действием нитрозилсульфата — смешанного ангидрида серной и азотистой кислоты, при 20°С. Его получают растворением сухого нитрита в серной кислоте:

$$2H_2SO_4 + NaNO_2 \longrightarrow ONOSO_3H + NaHSO_4 + H_2O.$$

20.3.2.а. МЕХАНИЗМ ДИАЗОТИРОВАНИЯ

Несмотря на кажущуюся простоту, диазотирование относится к сложным реакциям органической химии. Исследование механизма этой реакции было начато в конце прошлого века Е. Бамбергером и А. Ганчем и завершилось исчерпывающими исследованиями К. Ингольда (Англия), Г. Цоллингера (Швейцария) и Б.А. Порай–Кошица (СССР).

Рассмотрим в первую очередь вопрос о природе электрофильного агента диазотирования. В водном растворе сильной неорганической кислоты азотистая кислота частично протонируется с образованием нитрозацидий-катиона:

$$HNO_2 + H_3O^{\oplus} \rightleftharpoons H_2O + H\text{-}\overset{\oplus}{\underset{\mid \atop H}{O}}\text{-}N{=}O.$$

Нитрозацидий-катион — очень активный электрофильный агент. Согласно кинетическим данным, этот катион гораздо быстрее реагирует с неорганическими анионами, присутствующими в растворе, чем с ароматическим амином:

$$H_2NO_2^{\oplus} + NO_2^{\ominus} \longrightarrow O{=}N\text{-}O\text{-}N{=}O + H_2O;$$

$$H_2NO_2^{\oplus} + Cl^{\ominus} \longrightarrow O{=}N\text{-}Cl + H_2O;$$

$$H_2NO_2^{\oplus} + Br^{\ominus} \longrightarrow O{=}N\text{-}Br + H_2O.$$

В результате образуются новые реагенты: азотистый ангидрид, хлористый или бромистый нитрозил. При диазотировании в разбавленном водном растворе электрофильным агентом могут быть азотистый ангидрид, а также хлористый или бромистый нитрозил. В разбавленном водном растворе серной, фосфорной, хлорной и других кислот, анион которых не образует стабильного ковалентного соединения с катионом нитрозония $^{+}N{=}O$, нитрозирующим агентом является азотистый ангидрид N_2O_3. При диазотировании в растворе соляной или бромистоводородной кислоты электрофильным агентом оказывается хлористый и соответственно бромистый нитрозил. Сама азотистая кислота представляет собой слишком слабый электрофильный агент для диазотирования ароматических аминов. Наиболее активный нитрозирующий агент — нитрозилсерная кислота получается только в концентрированной серной кислоте при взаимодействии с нитритом натрия:

$$NaNO_2 + 2H_2SO_4 \xrightarrow{0-20^\circ C} O{=}N{-}OSO_3H + NaHSO_4 + H_2O\ .$$

Активность электрофильных агентов при диазотировании уменьшается в ряду $NO^+ \gg H_2NO_2^+ > NOBr > NOCl > N_2O_3 \gg HNO_2$.

Эти выводы хорошо согласуются с экспериментальными данными. Диазотирование в водном растворе соляной кислоты идет быстрее, чем в водном растворе серной кислоты, поскольку нитрозилхлорид — более сильный электрофильный агент по сравнению с азотистым ангидридом. В свою очередь диазотирование в растворе бромистоводородной кислоты или при добавках бромид-иона идет с большей скоростью, чем в соляной кислоте. Для диазотирования слабоосновных аминов необходимо использовать нитрозилсерную кислоту, поскольку только в этих условиях нитрозирующим агентом будет самый активный катион нитрозония.

Диазотирование всегда проводят в кислой среде, где протолитическое равновесие сильно смещено вправо:

$$ArNH_2 + H_3O^{\oplus} \rightleftharpoons Ar\overset{\oplus}{N}H_3 + H_2O.$$

Тем не менее диазотированию подвергается амин в виде свободного основания. Лимитирующей стадией всего процесса диазотирования является образование N-арилнитрозоаммония, как это предполагал Е. Бамбергер еще в 1900 г.:

$$(1)\quad ArNH_2 + O{=}N{-}X \xrightleftharpoons{\text{медленно}} Ar{-}\overset{\oplus}{N}H_2{-}N{=}O + X^{\ominus}.$$

$X = Cl;\ Br;\ ONO$

Далее следует ряд быстрых протолитических равновесий, приводящих к диазосоединению, как конечному продукту:

$$(2)\ Ar\overset{\oplus}{N}H_2\text{-}NO + H_2O \xrightleftharpoons{\text{быстро}} \underset{\text{нитрозамин}}{ArNH\text{-}N{=}O} + H_3O^{\oplus};$$

$$(3)\ ArNH\text{-}N{=}O + H_3O^{\oplus} \xrightleftharpoons{\text{быстро}} ArNH\text{-}N{=}\overset{\oplus}{O}H + H_2O;$$

$$(4)\ Ar\overset{H}{N}\text{-}N{=}\overset{\oplus}{O}H + H_2O \xrightleftharpoons{\text{быстро}} \underset{\text{диазогидрат}}{ArN{=}N\text{-}OH} + H_3O^{\oplus};$$

$$(5)\ ArN{=}N\text{-}OH + H_3O^{\oplus} \xrightleftharpoons{\text{быстро}} Ar\text{-}N{=}N\text{-}\overset{\oplus}{O}H_2 + H_2O;$$

$$(6)\ Ar\text{-}N{=}N\text{-}\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow{\text{быстро}} Ar\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + H_2O.$$

В стадии (4) происходит отщепление протона от азота или кислорода, поскольку исходный катион формально является аналогом аллильного катиона. Депротонирование кислорода приводит к исходному субстрату — нитрозоамину, тогда как депротонирование азота ведет к образованию конечного продукта — соли арендиазония.

20.3.2.6. РАВНОВЕСИЯ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ

Катион арендиазония проявляет свойства двухосновной кислоты. Согласно принципу ЖМКО, он относится к разряду очень мягких кислот Льюиса, для которых константа равновесия реакции с мягкими основаниями типа цианид- и сульфит-иона высока (10^3–10^5), в то время как с жесткими основаниями OH^-, OR^- и др. она очень мала:

$$ArN_2^{\oplus} + X^{\ominus} \rightleftharpoons ArN{=}N{-}X.$$

При добавлении щелочи к раствору соли диазония первоначально образуется диазогидроксид (старое название диазогидрат):

$$ArN_2^{\oplus} + OH^{\ominus} \xrightleftharpoons{K_1} ArN{=}N{-}OH.$$

В отличие от катиона диазония, как кислоты Льюиса, диазогидрат является протонной, бренстедовской кислотой, которая

быстро взаимодействует с еще одним гидроксид-ионом с образованием диазотат-аниона:

$$Ar{-}N{=}N{-}OH + OH^{\ominus} \xrightleftharpoons{K_2} ArN{=}N{-}O^{\ominus} + H_2O.$$

В нейтральном водном растворе эти равновесия могут быть выражены следующим образом:

$$ArN_2^{\oplus} + 2H_2O \xrightleftharpoons{K_1} ArN{=}N{-}OH + H_3O^{\oplus};$$

$$Ar{-}N{=}N{-}OH + H_2O \xrightleftharpoons{K_2} ArN{=}N{-}O^{\ominus} + H_3O^{\oplus}.$$

Катион арендиазония относится к исключительно редкому типу двухосновных кислот, для которых $K_2 > K_1$. Благодаря этому обстоятельству концентрация диазогидрата в растворе должна быть мала. Используя данные потенциометрического титрования и применяя специальную методику, удалось рассчитать значения величин K_2 и K_1 этого равновесия для катионов арендиазония. Величина рK_a для катионов арендиазоиия изменяется в интервале 10—11, а рK_a диазогидрата колеблется в интервале 8—9. Для катиона бензолдиазония даже при pH, равном 12, ионы $C_6H_5N_2^+$ и $C_6H_5{-}N{=}N{-}O^-$ в растворе присутствуют в равном количестве, а при pH=7 в растворе присутствует только катион диазония. Ковалентные диазогидраты не были выделены или зафиксированы спектрально, но их существование как промежуточных частиц в настоящее время не вызывает возражения.

Диазотат-анионы, подобно другим соединениям с двойной связью азот-азот или углерод-азот, существуют в *анти*-(*транс*-) и *син*-(*цис*-)формах. При взаимодействии катиона арендиазония со щелочью первоначально образуется менее стабильная *син*-форма диазотата, которая при стоянии или нагревании в щелочной среде переходит в более стабильную *анти*-форму:

$$C_6H_5N_2^{\oplus} + 2OH^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{\text{быстро}} \text{син-}C_6H_5N{=}N{-}O^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{\text{медленно}} \text{анти-}C_6H_5N{=}N{-}O^{\ominus}$$

син-диазотат *анти*-диазотат

Скорость изомеризации *син*-диазотата в *анти*-изомер зависит от природы заместителей в бензольном кольце. Электроноакцепторные заместители облегчают изомеризацию, и катионы *пара*-нитробензолдиазония или 2,4-динитробензолдиазония при обработке водной щелочью сразу же превращаются в *анти*-диазотат. Электронодонорные заместители замедляют *син*-анти-изомеризацию. Для превращения катиона *п*-метоксибензолдиазония в *анти*-диазотат необходимо нагревать раствор диазониевой соли со щелочью при 140°С.

Диазотат-ионы относятся к амбидентным анионам с двумя нуклеофильными центрами — кислородом и азотом. При протонировании *анти*-диазотата образуется только N-нитрозоамин, т.е. амбидентный *анти*-диазотат-ион протонируется исключительно по атому азота:

$$Ar{-}N{=}N{-}\ddot{O}^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \longrightarrow ArNH{-}N{=}O + H_2O\ .$$

Далее N-нитрозоамин в кислой среде превращается в катион арендиазония, как это уже было описано ранее в соответствии со стадиями (2)—(6) при обсуждении механизма диазотирования. *Син*-диазотаты при протонировании образуют диазогидраты в результате протонирования по кислороду. Диазогидрат далее очень быстро превращается в кислой среде в катион арендиазония:

$$Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \xrightarrow{\text{быстро}} Ar{-}N{=}N{-}OH + H_2O \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{быстро}]{H_3O^+} Ar{-}N{=}N{-}\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow Ar{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + H_2O$$

Такое различие в поведении *син*- и *анти*-форм диазотат-ионов обусловлено тем, что *син*-диазотат обладает более высокой основностью по сравнению с *анти*-диазотатом и протонируется поэтому по атому кислорода. Менее основный *анти*-диазотат протонируется по азоту с образованием N-нитрозоамина. Различие в основности двух форм диазотатов хорошо объясняет смещение равновесия в сторону менее основного и, следовательно, более стабильного *анти*-диазотата при нагревании. Обратная изомеризация в некоторых случаях наблюдается только при облучении УФ-светом. Общую схему протолитических превращений ароматических диазосоединений в водном растворе можно представить следующим образом (Б.А. Порай-Кошиц, Г. Цоллингер):

$$\underset{\textit{син}\text{-диазотат}}{Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus}} \underset{h\nu}{\overset{t\,^{\circ}C}{\rightleftharpoons}} \underset{\textit{анти}\text{-диазотат}}{Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus}}$$

$$\underset{\text{катион диазония}}{Ar{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N} \underset{H^{\oplus}}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{диазогидрат}}{Ar{-}N{=}N{-}OH}$$

син-диазотат ⇌ диазогидрат ($OH^{\ominus}$ / $H^{\oplus}$); анти-диазотат ⇌ N-нитрозамин ($HO^{\ominus}$ / $H^{\oplus}$)

$$\underset{\text{N-нитрозамин}}{Ar{-}NH{-}N{=}O}$$

диазогидрат ⇌ ($H^{\oplus}$ / $OH^{\ominus}$) $Ar{-}NH{-}N{=}\overset{\oplus}{O}H$ ⇌ ($H^{\oplus}$ / $OH^{\ominus}$) N-нитрозамин

Уместно заметить, что подобную сложную последовательность превращений на основании чисто умозрительных рассуждений предложил А. Ганч в 1894 г. В настоящее время она надежно доказана.

Диазотат-ион проявляет свойственную амбидентным анионам двойственную реакционную способность не только при протонировании, но и в реакциях алкилирования. При алкилировании натриевых солей *анти*-диазотатов мягкими алкилиодидами и алкилбромидами получаются N-алкилнитрозоамины, тогда как с жесткими алкилтозилатами или солями триалкилоксония образуются диазоэфиры:

$$Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus}Na^{\oplus} + RI \xrightarrow[CH_3OH]{20^{\circ}C} \underset{(70\text{–}80\%)}{Ar{-}N(R){-}N{=}O} + NaI\ ;$$

$$Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus}Na^{\oplus} + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{-20^{\circ}C} \underset{(60\text{–}70\%)}{Ar{-}N{=}N{-}OC_2H_5}\ .$$

Серебряные соли антидиазотатов алкилируются только по атому кислорода, что приводит к получению диазоэфиров:

$$Ar{-}N{=}N{-}OAg + RI \xrightarrow[-10^{\circ}C]{\text{эфир}} Ar{-}N{=}N{-}OR\ .$$

В отличие от этого соли *син*-диазотатов дают при алкилировании самыми разнообразными алкилирующими агентами *транс*-азоксисоединения:

$$Ar-N=N-O^{\ominus}K^{\oplus} + (C_2H_5)_3\overset{\oplus}{O}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{-20°C} Ar-N=\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)-O^{\ominus}$$

Ацилирование *син-* и *анти*-диазотатов ацилгалогенидами приводит к получению N-нитрозоациланилидов:

$$Ar-N=N-O^{\ominus}Na^{\oplus} + RCOCl \xrightarrow[\text{эфир}]{0°C} Ar-N(C(=O)R)-N=O$$

(20–80%)

При нагревании N-нитрозоациланилиды легко изомеризуются в O-ацилдиазогидраты:

$$Ar-N(N=O)-C(=O)R \xrightarrow{t\,°C} [\text{Ar}-N\cdots N\cdots O\cdots \overset{\oplus}{C}(O^{\ominus})R] \longrightarrow Ar-N=N-O-C(=O)R$$

Соли диазония, как уже было отмечено, редко выделяют из раствора в индивидуальном виде и в большинстве случаев сразу же вводят в дальнейшие превращения. Тем не менее многие соли арилдиазония с некоторыми противоионами (PF_6^-, SbF_6^-, BF_4^-) нерастворимы в воде и достаточно стабильны при хранении их в сухом виде в течение длительного времени. Такие соли называют стабильными формами диазосоединений, или диазолями. К ним относятся ионные соли $Ar\overset{\oplus}{N}\equiv N\ X^{\ominus}$; $X^{\ominus} = PF_6^-$, $SnCl_6^{2-}$, BF_4^-, $ZnCl_4^{2-}$ и др. С сульфит- и цианид-ионами катионы диазония образуют относительно стабильные ковалентные соединения сульфонаты $ArN=N-SO_3^-\ Na^+$ и цианиды $ArN=N-CN$. Удобной формой хранения диазосоединений являются *анти*-диазотаты, которые при подкислении переходят обратно в катион арендиазония.

20.3.3. СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ

Соли арендиазония обладают высокой реакционной способностью. Ниже приведен неполный перечень тех классов ароматических соединений, которые могут быть получены непосредственно из солей арендиазония:

ArOH, ArSH, ArI, ArBr, ArCl, ArF, ArCN, $ArNO_2$, ArH,

Ar–Ar, $Ar^1–Ar^2$, ArN_3, $ArNH–NH_2$, $Ar^1N=NAr^2$ и др.

Все реакции солей диазония можно разделить на четыре большие группы, различающиеся по типу взаимодействия катиона диазония с нуклеофильным агентом X^-:

$$Y\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}_2 + X^{\ominus} \longrightarrow \begin{cases} Y\text{-}C_6H_4\text{-}X + N_2 & (1) \\ Y\text{-}C_6H_4^{\bullet} + N_2 + X^{\bullet} & (2) \\ Y\text{-}C_6H_4\text{-}N{=}N\text{-}X & (3) \\ X\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}_2 + Y^{\ominus} & (4) \end{cases}$$

Реакции типа (1) и (4) относятся к реакциям нуклеофильного ароматического замещения, однако между ними имеется принципиальное различие, поскольку последняя группа реакций протекает с сохранением диазогруппы. Диазогруппа, как очень сильный акцептор, активирует нуклеофильное замещение группы Y на X при *орто-* или *пара*-расположении Y и диазогруппы. В реакциях группы (1) имеет место замещение на X самой диазогруппы. Радикальный распад соли диазония происходит в реакциях группы (2). Образующийся при этом арильный радикал Ar• претерпевает затем дальнейшее превращение. Третий тип реакций предполагает атаку нуклеофильным агентом крайнего атома азота диазониевого катиона, и эти реакции идут с сохранением азота. Рассмотрим последовательно все эти четыре группы реакций ароматических солей диазония.

20.3.3.а. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ, ИДУЩИЕ С ВЫДЕЛЕНИЕМ АЗОТА

Эта самая разнообразная и важная в синтетическом отношении группа реакции солей диазония. Такие реакции протекают как по гетеролитическому, так и по гомолитическому механизму, которые были подробно описаны в гл. 15 (ч. 2). Характер разрыва связи углерод-азот в катионе арендиазония зависит главным образом от природы нуклеофильного агента. Гетеролиз связи

C—N имеет место при взаимодействии с жесткими нуклеофильными агентами: водой, фторид-ионом и проведении реакции в растворителях с электрофильными или малонуклеофильными свойствами. Гомолитическому расщеплению связи углерод-азот благоприятствует рост нуклеофильных свойств растворителя и, особенно, использование мягких нуклеофильных агентов (I^-, SCN^-, SH^- и др.). Все эти анионы относятся к сильным восстановителям, что облегчает перенос одного электрона от реагента к катиону диазония. Эту же функцию в отдельных случаях может выполнять и растворитель. Для многих реакций переход от гетеролитического к гомолитическому механизму происходит очень легко при введении в раствор солей одновалентной меди, а иногда даже при введении электроноакцепторного заместителя в бензольное кольцо диазокатиона.

Замещение диазогруппы на гидроксил

$$ArN_2^{\oplus}X^{\ominus} + H_2O \xrightarrow[H_2O]{t\,°C} ArOH + N_2 + HX\,.$$

Эту реакцию обычно проводят в водном 40—50%-м растворе серной кислоты. Раствор соли диазония, полученный при диазотировании первичного амина в водном растворе серной кислоты, постепенно добавляют в кипящий 40—50%-й раствор серной кислоты в воде. Механизм этой реакции как процесса мономолекулярного замещения у ароматического атома углерода S_N1, был рассмотрен в гл. 15 (ч. 2), здесь же будут приведены только некоторые типичные примеры:

$$4\text{-}CH_3\text{-}2\text{-}Br\text{-}C_6H_3\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow[H_2SO_4;\ 100°C]{H_2O} 4\text{-}H_3C\text{-}2\text{-}Br\text{-}C_6H_3\text{-}OH\ (92\%)\ ;$$

$$3\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow[H_2SO_4;\ 100°C]{H_2O} 3\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}OH\ (81\text{–}85\%)\ ;$$

$$3\text{-}(CH_3O)_2CH\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O]{NaNO_2;\ 5°C} 3\text{-}(CH_3O)_2CH\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2SO_4;\ 100°C]{H_2O}$$ 3-(OH)-C_6H_4-CHO (78%)

Серную кислоту берут вместо соляной при замене диазогруппы на гидроксил, так как очень реакционноспособный арил-катион при взаимодействии с хлорид-ионом образует некоторое количество побочного продукта — арилхлорида. Как во всех процессах S_N1-типа, стадия, определяющая скорость реакции, и стадия, определяющая состав продуктов реакции, не совпадают;

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{\text{медленно}} Ar^{\oplus} + N_2 \begin{cases} \xrightarrow[\text{быстро}]{2H_2O} ArOH + H_3O^{\oplus} \\ \xrightarrow[\text{быстро}]{Cl^{\ominus}} ArCl \end{cases}$$

Поэтому скорость реакции не зависит от концентрации хлорид-иона, в то время как количество арилхлорида пропорционально концентрации хлорид-иона в растворе, и соотношение ArOH и ArCl соответствует соотношению Cl^- и H_2O. Образующийся из Ar^+ и HSO_4^- кислый эфир серной кислоты $ArOSO_3H$ в этих условиях нацело гидролизуется в кислой среде до фенола.

Замещение диазогруппы на фтор

Замещение диазогруппы на фтор происходит при термическом разложении совершенно сухого тетрафторбората арендиазония:

$$ArN_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow{t\,°C} ArF + BF_3 + N_2.$$

Механизм этой реакции, впервые описанной Г. Шиманом в 1927 г., по-видимому, в основных чертах аналогичен механизму замещения диазогруппы на гидроксил. Выходы арилфторидов сильно колеблются в зависимости от природы заместителя в бензольном кольце арендиазокатиона. Удовлетворительные результаты достигаются тогда, когда бензольное кольцо содержит электронодонорный заместитель:

$$3\text{-}H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[HBF_4]{HNO_2} 3\text{-}H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}N_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow{200°C} 3\text{-}H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}F + N_2 + BF_3;$$ (69%)

$$BF_4^{\ominus}\overset{\oplus}{N}_2-C_6H_4-C_6H_4-\overset{\oplus}{N}_2BF_4^{\ominus} \xrightarrow{180^\circ C} F-C_6H_4-C_6H_4-F$$

(82%)

Выход арилфторидов при термическом разложении борфторидов арендиазония в сухом виде или в суспензии в минеральном масле оказывается особенно мал при наличии сильных электроноакцепторных заместителей. Кроме того, борфториды арендиазония обладают значительной растворимостью в воде, что также резко снижает суммарный выход арилфторида в расчете на исходный амин. Гексафторфосфаты и гексафторантимонаты практически не растворимы в воде и легко выделяются из раствора:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + HPF_6 \xrightarrow{H_2O} ArN_2^{\oplus}PF_6^{\ominus}\downarrow + HCl.$$

Выходы фторидов, полученных при термическом разложении гексафторфосфатов и гексафторантимонатов, всегда выше, чем при пиролизе борфторидов. Так, например, суммарный выход *о*-фторбензойной кислоты из антраниловой кислоты при пиролизе гексафторфосфата составляет 61%, тогда как по методу Шимана из борфторида он не превышает 9%:

$$o\text{-}HOOC-C_6H_4-NH_2 \xrightarrow[HCl]{NaNO_2} o\text{-}HOOC-C_6H_4-N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow{HPF_6}$$

$$\longrightarrow o\text{-}HOOC-C_6H_4-N_2^{\oplus}PF_6^{\ominus} \xrightarrow{170^\circ C} o\text{-}HOOC-C_6H_4-F$$

(61%)

Аналогично *о*-нитрофторбензол из гексафторантимоната получается с 40%-м выходом, тогда как из борфторида выход составляет только 15%:

$$o\text{-}O_2N-C_6H_4-N_2^{\oplus}SbF_6^{\ominus} \xrightarrow{180^\circ C} o\text{-}O_2N-C_6H_4-F$$

(40%)

$$o\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}_2\overset{\ominus}{B}F_4 \xrightarrow{180-200^\circ C} o\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}F \ (10-15\%).$$

Реакция Шимана представляет собой лучший метод получения *о*-фторгалогенбензолов:

$$o\text{-}Br\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[HCl]{NaNO_2} o\text{-}Br\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}_2\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{HPF_6}$$

$$\xrightarrow{HPF_6} \underset{(94-97\%)}{o\text{-}Br\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}_2\overset{\ominus}{P}F_6} \xrightarrow{165-170^\circ C} \underset{(78\%)}{o\text{-}Br\text{-}C_6H_4\text{-}F}.$$

Замещение диазогруппы на иод и тиоцианат

Замещение диазогруппы на галоген под действием мягких анионов осуществляется по принципиально иному механизму и представляет собой ион-радикальный процесс, который часто требует применения в качестве катализаторов солей одновалентной меди.

Механизм замещения диазогруппы на иод, как цепного анион-радикального процесса, приведен в гл. 15 (ч. 2). В препаративном отношении это одна из самых простых реакций ароматических диазосоединений:

$$C_6H_5N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 25^\circ C]{KI} \underset{(74-76\%)}{C_6H_5I} + N_2 + KCl;$$

$$O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O;\ 5^\circ C]{NaNO_2} O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}_2\ HSO_4^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[H_2O;\ 30-40\ час]{KI} O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}I\ (81\%);$$

$$C_6H_5N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 25^\circ C]{KSCN} \underset{(54\%)}{C_6H_5\text{-}S\text{-}C{\equiv}N}.$$

Замещение диазогруппы на хлор-, бром-, циан-, и нитро-группу (реакция Зандмейера)

Выходы арилхлоридов, арилбромидов и арилцианидов в реакции солей арендиазония с хлорид-, бромид- и цианид-ионами в отсутствие катализаторов невелики и редко превышают 20%. Для получения этих соединений используют реакцию Т. Зандмейера (1884 г.), который обнаружил, что замещение диазогруппы на хлор-, бром- и циано-группу эффективно катализируется солями меди (I). При этом для получения арилхлоридов амин необходимо диазотировать в соляной кислоте, а для разложения солей диазония следует применять Cu_2Cl_2, тогда как получение арилбромидов требует использования комбинации бромистоводородной кислоты и Cu_2Br_2. Применение смеси HCl и Cu_2Br_2 или HBr и Cu_2Cl_2 всегда приводит к смеси арилхлоридов и арилбромидов:

$$2\text{-}ClC_6H_4NH_2 \xrightarrow[HBr;\ 0\text{–}5^\circ C]{NaNO_2} 2\text{-}ClC_6H_4N_2^{\oplus} \xrightarrow[HBr;\ 60^\circ C]{Cu_2Br_2} 2\text{-}ClC_6H_4Br + N_2;$$

(80–95%)

$$2\text{-}H_3CC_6H_4NH_2 \xrightarrow[HCl;\ 0\text{–}5^\circ C]{NaNO_2} 2\text{-}H_3CC_6H_4N_2^{\oplus} \xrightarrow[HCl;\ 70^\circ C]{Cu_2Cl_2} 2\text{-}H_3CC_6H_4Cl + N_2;$$

(74–79%)

$$1,3\text{-}(H_2N)_2C_6H_4 \xrightarrow[2)\ Cu_2Cl_2;\ 80^\circ C]{1)\ NaNO_2;\ HCl;\ H_2O} 1,3\text{-}Cl_2C_6H_4.$$

(70%)

Механизм реакции Зандмейера достоверно не установлен. Обычно предполагается радикальный механизм, где роль катиона меди (I) сводится к восстановлению катиона арендиазония до арилрадикала Ar•, либо арилдиазорадикала ArN̈=N̈•, которые далее окисляются солью двухвалентной меди:

$$ArN_2^{\oplus}X^{\ominus} + Cu^{I}X \longrightarrow [Ar^{\bullet}Cu^{II}X_2] + N_2 \longrightarrow ArX + Cu^{I}X.$$

Если реальный механизм действительно соответствует приведенной схеме, окисление арилрадикала до арилкатиона и захват

аниона X^- должны происходить в клетке растворителя. Этот механизм напоминает $S_{RN}1$-механизм взаимодействия солей диазония с иодид-ионом (гл. 15. Ч. 2) с той лишь разницей, что восстановителем здесь является катион меди (I).

Другая возможность заключается в том, что и катион диазония, и галогенид-ион могут давать комплексы с катионом меди (I) с координационным числом четыре. Последующее взаимодействие двух лигандов, находящихся в экваториальном положении, приводит к продуктам реакции Зандмейера:

$$Cu(I) + ArN_2^{\oplus} + 3X^{\ominus} \rightleftharpoons \left[\begin{matrix} X & & N{=}N{-}Ar \\ & Cu & \\ X & & X \end{matrix} \right]^{1-} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ArX + N_2 + Cu(I).$$

Вместо анионов хлора и брома в реакции Зандмейера можно использовать цианид-ион в присутствии цианида меди (I) для синтеза арилцианидов. Реальным нуклеофильным агентом является комплексный ион $Cu(CN)_2^-$, например:

$$\text{2-}CH_3C_6H_4NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O;\ 5^\circ C]{NaNO_2} \text{2-}CH_3C_6H_4N_2^{\oplus}HSO_4^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 5^\circ C]{K[Cu(CN)_2]}$$

$$\longrightarrow \text{2-}CH_3C_6H_4CN \quad (64\text{–}70\%).$$

$$\text{2-}NO_2C_6H_4NH_2 \xrightarrow[HCl;\ H_2O;\ 0\text{–}5^\circ C]{NaNO_2} \text{2-}NO_2C_6H_4N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 90\text{–}100^\circ C]{K[Cu(CN)_2]}$$

$$\longrightarrow \text{2-}NO_2C_6H_4CN \quad (65\%).$$

Л. Гаттерман обнаружил (1890 г.), что в реакции замещения диазогруппы на галоген или цианогруппу соли меди во многих случаях можно с успехом заменить медным порошком:

$$\text{2-}CH_3C_6H_4NH_2 \xrightarrow[HBr;\ H_2O;\ 0\text{–}5°C]{NaNO_2} \text{2-}CH_3C_6H_4N_2^{\oplus}Br^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 50°C]{Cu} \text{2-}CH_3C_6H_4Br$$

(43–47%)

Этот метод дает особенно хорошие результаты при замене диазогруппы во фторборатах или гексафторфосфатах арендиазония на нитрогруппу с помощью нитрит-иона:

$$O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}N_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{NaNO_2;\ Cu} O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}NO_2 \ (67\text{–}82\%).$$

Эту реакцию используют в основном для получения тех ароматических нитросоединений, которые не могут быть получены прямым нитрованием. Другой альтернативный способ замены амино- на нитрогруппу заключается в окислении первичных ароматических аминов пертрифторуксусной кислотой (см. гл. 19). Оба метода используются для получения *о*- и *п*-динитробензолов и других нитробензолов, содержащих в *о*- и *п*-положении сильный электроноакцепторный заместитель.

Замещение диазогруппы на азидо- и тиольную группу

Для замещения диазогруппы на N_3- и SH-группу нет необходимости в использовании какого-либо катализатора. При взаимодействии катиона арендиазония с азид-ионом первоначально образуется нейтральный циклический пентазен, который далее спонтанно разлагается с выделением азота и образованием арилазида:

$$Ar\text{–}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ Cl^{\ominus} + NaN_3 \longrightarrow Ar\text{–}N\!\left<\begin{matrix}N{=}N\\ N{=}N\end{matrix}\right> + NaCl \xrightarrow{t\ °C} Ar\text{–}N{=}\overset{\oplus}{N}{=}N^{\ominus} + N_2$$

пентазен

$$\text{3-}C_6H_5C_6H_4NH_2 \xrightarrow[HCl;\ H_2O]{NaNO_2;} \text{3-}C_6H_5C_6H_4N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow{NaN_3}$$

$\longrightarrow$ [3-азидобифенил] (88%).

Реакция солей диазония с гидросульфидом натрия идет слишком бурно, так как гидросульфид является сильным восстановителем. Поэтому для замены диазогруппы на SH-группу применяют двухстадийный ксантогенатный метод. Ксантогенат калия, получаемый из этилата калия и сероуглерода, с солями диазония дает арилэтилксантогенат, который гидролизуют до тиофенола:

$$3\text{-}CH_3C_6H_4NH_2 \xrightarrow[HCl;\ 0\text{–}5^\circ C]{NaNO_2;} 3\text{-}CH_3C_6H_4N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 40^\circ C]{KS-C(=S)OC_2H_5}$$

$$\longrightarrow 3\text{-}CH_3C_6H_4S-C(=S)OC_2H_5 \xrightarrow[H_2O;\ 80^\circ C]{KOH;} 3\text{-}CH_3C_6H_4SK \xrightarrow{HCl} 3\text{-}CH_3C_6H_4SH \quad (63\text{–}75\%)$$

Замещение диазогруппы на металл. Галогенониевые соли

Галогениды арендиазония образуют стабильные комплексные соли с галогенидами ртути, сурьмы, висмута, олова и ряда других непереходных металлов, например:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + HgCl_2 \xrightarrow[H_2O]{HCl} ArN_2^{\oplus}HgCl_3^{\ominus};$$

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + SbCl_3 \xrightarrow[H_2O]{HCl} (ArN_2^{\oplus})_2\,SbCl_5^{2-};$$

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + BiCl_3 \xrightarrow[H_2O]{HCl} (ArN_2^{\oplus})_2\,BiCl_5^{2-}.$$

А.Н. Несмеянов обнаружил (1929 г.), что эти комплексные соли разлагаются при действии таких восстановителей, как медь, цинк, висмут с образованием ароматических металлоорганических соединений непереходных металлов: ртути, свинца, сурьмы, висмута, олова, мышьяка. Эта большая группа реакций синтеза металлоорганических соединений получила название «диазометод» А.Н. Несмеянова:

$$n\text{-}IC_6H_4N_2^{\oplus}\,HgCl_3^{\ominus} + 2\,Cu \xrightarrow[-10^\circ C]{\text{ацетон}} \underset{(45\%)}{n\text{-}IC_6H_4HgCl} + N_2 + Cu_2Cl_2\,;$$

$$2\text{-}(n\text{-}C_2H_5OOC{-}C_6H_4N_2^{\oplus})\,HgCl_3^{\ominus} + 6Cu + 6NH_3 \xrightarrow[0^\circ C]{\text{ацетон}}$$

$$\longrightarrow \underset{(88\%)}{(n\text{-}C_2H_5OOC{-}C_6H_4)_2Hg} + 6Cu_2Cl_2 + 2N_2\,;$$

$$(C_6H_5N_2^{\oplus})_2SbCl_6^{2-} + 2Zn \xrightarrow[77\ ^\circ C]{CH_3COOC_2H_5} \underset{(46\%)}{(C_6H_5)_2SbCl} + N_2 + 2ZnCl_2;$$

$$3C_6H_5N_2Cl{\cdot}BiCl_3 + 2Bi \xrightarrow[20^\circ C]{\text{ацетон}} \underset{(50\%)}{(C_6H_5)_3Bi} + 3N_2 + 4BiCl_3;$$

$$4C_6H_5N_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} + 3Pb \xrightarrow[5-15^\circ C]{\text{ацетон}} \underset{(15\%)}{(C_6H_5)_4Pb} + 2Pb(BF_4)_2 + 4N_2.$$

Хлорбензол, бромбензол, иодбензол и их производные, содержащие в кольце электронодонорные или электроноакцепторные заместители, арилируются по атому галогена при взаимодействии с солями арендиазония в трифторуксусной кислоте с образованием галогенониевых солей:

$$Ar^1Cl + Ar^2N_2^{\oplus}PF_6^{\ominus} \xrightarrow{CF_3COOH} \underset{(5-15\%)}{Ar^1Cl^{\oplus}Ar^2PF_6^{\ominus}} + N_2;$$

$$Ar^1Br + Ar^2N_2^{\oplus}PF_6^{\ominus} \xrightarrow{CF_3COOH} \underset{(6-12\%)}{Ar^1Br^{\oplus}Ar^2PF_6^{\ominus}} + N_2\,.$$

Так получают соли диарилхлорония и диарилбромония, хотя их выходы не превышают 15–20%. Наиболее универсальным способом получения диарилбромониевых солей является конденсация ароматических углеводородов и их производных с трифторидом брома в условиях реакции Фриделя–Крафтса:

$$ArH + BrF_3 \xrightarrow[-70^\circ C]{CH_2Cl_2} [ArBrF_2] \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -70^\circ C]{ArH} Ar_2Br^{\oplus}F^{\ominus} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -70^\circ C]{(C_2H_5)_2O\cdot BF_3} \underset{(15-50\%)}{Ar_2Br^{\oplus}BF_4^{\ominus}} + (C_2H_5)_2O$$

$$2Ar_2Hg + BrF_3 \xrightarrow[(C_2H_5)_2O\cdot BF_3]{CH_2Cl_2;\ -70^\circ C} \underset{(60-99\%)}{Ar_2Br^{\oplus}BF_4^{\ominus}} + (C_2H_5)_2O + 2ArHgF.$$

Соли диарилиодония получают более доступным способом, исходя из иодозобензола.

Для ароматических соединений иода известны соединения трехвалентного и пятивалентного иода. Первое органическое соединение поливалентного иода — иодозобензолдихлорид (дихлориодбензол) был получен К. Вильгеродтом в 1886 г. при взаимодействии иодбензола с хлором в хлороформе:

$$C_6H_5I + Cl_2 \xrightarrow[0°C]{CHCl_3} \underset{\text{иодозобензолдихлорид}}{C_6H_5ICl_2} \ (87–94\%) .$$

При щелочном гидролизе иодозобензолдихлорида получается иодозобензол (иодозилбензол):

$$C_6H_5ICl_2 + 2NaOH \xrightarrow[20°C]{H_2O} \underset{\substack{(54\%)\\ \text{иодозобензол}}}{C_6H_5I{=}O} + 2NaCl + 2H_2O .$$

Иодозобензол термически не стабилен и при нагревании до 100°С в воде диспропорционирует с образованием иодозобензола и иодбензола:

$$2C_6H_5I{=}O \xrightarrow[H_2O]{100°C} C_6H_5I + C_6H_5I{\lessgtr}^{O}_{O} \ \underset{\text{иодозобензол}}{(92–95\%)} .$$

Иодозобензол обладает свойствами типичного основания и при взаимодействии с хлористым водородом регенерирует иодозобензолдихлорид, а с уксусной кислотой дает иодозобензолдиацетат [(диацетоксииодо)бензол]. Более современный и лучший способ получения иодозобензолдиацетата заключается в окислении иодбензола перуксусной кислотой в уксуснокислом растворе:

$$C_6H_5I + CH_3CO_3H + CH_3COOH \xrightarrow{30°C} \underset{(98\%)}{C_6H_5I(O{-}C{\lessgtr}^{O}_{CH_3})_2} ;$$

$$C_6H_5I + CF_3CO_3H + CF_3COOH \longrightarrow C_6H_5I(O{-}C{\lessgtr}^{O}_{CF_3})_2 .$$

Аналогично получается и другой важный реагент иода (III) — иодозобензолбистрифторацетат. Фенилиодозодиацетат при щелочном гидролизе дает иодозобензол с превосходным выходом, а при взаимодействии с *п*-толуолсульфокислотой превращается в фенилиод (III) окситозилат (иодозобензолгидрокситозилат):

$$C_6H_5I(OCOCH_3)_2 + 2NaOH \xrightarrow[20°C]{H_2O} \underset{(85-90\%)}{C_6H_5I{=}O} + CH_3COONa + 2H_2O\ .$$

$$C_6H_5I(OCOCH_3)_2 + CH_3{-}C_6H_4{-}SO_3H \xrightarrow{Cl(CH_2)_2Cl} \underset{(88\%)}{C_6H_5I(OH)(OTs)} + 2CH_3COOH$$

Под действием этого реагента алкены превращаются в дитозилаты вицинальных гликолей; реакция протекает строго стереоспецифично и приводит к продукту с *цис*-конфигурацией тозилоксигрупп:

$$\text{циклогексен} + 2C_6H_5I(OH)(OTs) \xrightarrow{CH_2Cl_2} \textit{цис}\text{-1,2-ди(OTs)циклогексан} + 2C_6H_5I + H_2O\ .$$

Иодозобензолдиацетат может быть использован как селективный двухэлектронный окислитель для окисления первичных ароматических аминов до азосоединений:

$$ArNH_2 + 2C_6H_5I(OCOCH_3)_2 \longrightarrow \underset{(55-90\%)}{ArN{=}NAr} + 2CH_3COOH + 2C_6H_5I.$$

Иодозобензолдиацетат и иодозобензолбистрифторацетат являются эффективными агентами ацетоксилирования карбонильных соединений в α-положение к карбонильной группе, например:

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[2)\ (CH_3)_3SiCl;\ \text{эфир}]{1)\ LiN(\textit{изо}\text{-}C_3H_7)_2} \text{1-}OSi(CH_3)_3\text{-циклогексен} \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 0\text{–}20°C]{C_6H_5I(OCOCH_3)_2}$$

$$\longrightarrow \text{1-}OSi(CH_3)_3\text{-2-}OCOCH_3\text{-циклогексен} \xrightarrow[20°C;\ CH_2Cl_2]{BF_3\cdot(C_2H_5)_2O} \underset{(81\%)}{\text{2-}OCOCH_3\text{-циклогексанон}}$$

Соли диарилиодония получают, используя в качестве исходного реагента иодозобензол. Иодозобензол в серной кислоте превращается в иодозобензолбисульфат (фенилиод (III) сульфат). Катион $ArI^{+}{-}OSO_3H$ выполняет роль электрофильного агента в конденсации с ароматическими углеводородами по типу реакции Фриделя–Крафтса:

$$Ar^1I{=}O + 2H_2SO_4 \longrightarrow Ar^1\overset{\oplus}{I}{-}O{-}SO_3H\ HSO_4^{\ominus} + H_2O;$$

$$Ar^1\overset{\oplus}{I}OSO_3H + Ar^2H \xrightarrow[0\text{-}5\,^oC]{H_2SO_4} Ar^1\overset{\oplus}{I}Ar^2\,HSO_4^{\ominus} \xrightarrow{NaBF_4}$$
$$\longrightarrow Ar^1\overset{\oplus}{I}Ar^2\,BF_4^{\ominus} + NaHSO_4$$

Соли диарилгалогенония широко применяются в качестве арилирующих агентов по отношению к самым различным нуклеофилам: алкоголят-ионам, азид- и тиоцианат-ионам, тиолят-ионам, енолят-ионам и т.д.

Таблица 20.1

Взаимодействие диарилгалогенониевых солей с нуклеофильными реагентами

1) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}BF_4^{\ominus} + NaSCN \xrightarrow[\text{вода-диоксан}]{100°C} \underset{(97–98\%)}{C_6H_5SCN} + \underset{(98\%)}{C_6H_5I} + NaBF_4$

2) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}BF_4^{\ominus} + NaN_3 \xrightarrow[\text{вода-диоксан}]{80°C} \underset{(98\%)}{C_6H_5N_3} + \underset{(98\%)}{C_6H_5I} + NaBF_4$

3) $Ar_2Br^{\oplus}BF_4^{\ominus} + NaNO_2 \xrightarrow[\text{вода-ацетон}]{60°C} \underset{(70–80\%)}{ArNO_2} + \underset{(70–80\%)}{ArBr} + NaBF_4$

4) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}BF_4^{\ominus} + C_6H_5SO_2Na \xrightarrow[\text{вода-хлороформ}]{20°C}$

$\longrightarrow C_6H_5{-}S(=O)_2{-}C_6H_5\ (99\%) + C_6H_5I\ (99\%) + NaBF_4$

5) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}\,\overset{\ominus}{Cl} + C_6H_5{-}C(O^{\ominus}K^{\oplus}){=}C(CH_3){-}C_6H_5 \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{0–5°C}$

$\longrightarrow C_6H_5C(=O){-}C(C_6H_5)_2CH_3\ (81\%) + C_6H_5I + KCl$

6) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}\overset{\ominus}{BF_4} + H_2\overset{\ominus}{C}—\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\ominus}{C}}—\overset{\ominus}{C}HCOCH_3 \xrightarrow[\text{жидк. } NH_3]{}$

дианион ацетилацетона

$\longrightarrow C_6H_5CH_2COCH_2COCH_3 + C_6H_5I + BF_4^{\ominus}$
(92%)

7) 2-метил-1-инданон-енолят калия ($O^{\ominus}K^{\oplus}$, CH_3) $+ (C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{80°C}$

$\longrightarrow$ 2-метил-2-фенил-1-инданон (O, CH_3, C_6H_5) $+ KCl + C_6H_5I$
(68%)

8) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{Cl}\overset{\ominus}{BF_4} + (C_2H_5)_2NH \longrightarrow C_6H_5N(C_2H_5)_2$
(88%)

9) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{Br}\overset{\ominus}{BF_4}$ + пиридин $\xrightarrow{200°C}$ $C_6H_5—\overset{\oplus}{N}$(пиридиний) $BF_4^{\ominus} + C_6H_5Br$
(85%)

Арилирование под действием галогенониевых солей представляет интерес в том отношении, что нередко позволяет провести границу между ионными и радикальными реакциями. Для диарилхлорониевых и бромониевых солей характерен ионный механизм взаимодействия с нуклеофильными реагентами, в то время как для солей диарилиодония наблюдается как ионный, так и радикальный механизм реакции с нуклеофилами самой разнообразной природы. Наиболее ярко различие в реакционной способности солей диарилбромония и диарилиодония проявляется в реакции арилирования алкоксид-ионов и тиолят-ионов:

$$(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{Br}\overset{\ominus}{BF_4} + C_2H_5ONa \xrightarrow[C_2H_5OH]{70°C} \underset{(96-100\%)}{C_6H_5OC_2H_5} + \underset{(100\%)}{C_6H_5Br} + NaBF_4;$$

$$(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}\overset{\ominus}{BF_4} + C_2H_5ONa \xrightarrow[C_2H_5OH]{70°C} \underset{(14\%)}{C_6H_5OC_2H_5} + \underset{(68\%)}{C_6H_6} + \underset{(92\%)}{C_6H_5I} + NaBF_4;$$

$$(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{Br}\overset{\ominus}{BF_4} + (CH_3)_2CHONa \xrightarrow[(CH_3)_2CHOH]{90°C} \underset{(92\%)}{C_6H_5OCH(CH_3)_2} +$$

$$+ C_6H_6 + C_6H_5Br + (CH_3)_2CO + NaBF_4;$$
(4%) (100%) (4%)

$$(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{I}BF_4^{\ominus} + (CH_3)_2CHONa \xrightarrow[(CH_3)_2CHOH]{90^\circ C} C_6H_5OCH(CH_3)_2 +$$
(69%)

$$+ C_6H_6 + C_6H_5I + (CH_3)_2CO + NaBF_4$$
(31%) (100%) (31%)

Взаимодействие солей иодония с алкоксид-ионами, несомненно, протекает по радикальному механизму, поскольку основными продуктами оказываются бензол и карбонильное соединение, образующиеся, вероятно, в результате следующей последовательности превращений:

$$1)\ (C_6H_5)_2I^{\oplus} + (CH_3)_2CH\text{-}O^{\ominus} \rightleftharpoons (C_6H_5)_2I\bullet + (CH_3)_2CH\text{-}O\bullet \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5\bullet + (CH_3)_2CH\text{-}O\bullet + C_6H_5I$$

$$2)\ C_6H_5\bullet + (CH_3)_2CHOH \longrightarrow C_6H_6 + (CH_3)_2\dot{C}\text{-}OH;$$

$$3)\ (CH_3)_2\dot{C}\text{-}OH + (C_6H_5)_2I^{\oplus} \longrightarrow C_6H_5\bullet + C_6H_5\overset{\oplus}{I}\text{-}C(CH_3)_2(OH);$$

$$4)\ C_6H_5\text{-}\overset{\oplus}{I}\text{-}C(CH_3)_2(OH) \longrightarrow C_6H_5I + (CH_3)_2CO + H^{\oplus}.$$

Для реакций, в которых под действием нуклеофильного агента в галогенониевых солях Ar_2Hal^+ ArHal замещается на нуклеофил Nu, предполагается S_NAr-механизм замещения, хотя убедительных доказательств этого не имеется:

$$Ar_2Hal^{\oplus} + Nu\!:^{\ominus} \xrightarrow{S_NAr} ArNu + ArHal\,.$$

По аналогии с солями диазония можно предположить, что, по крайней мере в ряде случаев, и здесь реализуется $S_{RN}1$-механизм Баннета–Корнблюма, который в данном случае может быть выражен с помощью следующих уравнений ион-радикального цепного процесса:

Инициирование цепи:

$$Ar_2Hal^{\oplus} + Nu^{\ominus} \longrightarrow Ar_2Hal\bullet + Nu\bullet$$

Развитие цепи:

$$Ar_2Hal\bullet \longrightarrow Ar\bullet + ArHal\,;$$

$$Ar\bullet + Nu^{\ominus} \longrightarrow ArNu^{\bullet -}\,;$$

$$ArNu^{\bullet -} + Ar_2Hal^{\oplus} \longrightarrow ArNu + Ar_2Hal\bullet \text{ и т.д.}$$

$S_{RN}1$-механизм нуклеофильного ароматического замещения наиболее вероятен для реакций солей диарилгалогенония с мягкими нуклеофильными агентами — енолят-ионами, тиоцианат-, сульфинат-ионами и другими мягкими основаниями Льюиса. Катион Ar_2Hal^+ является сильным одноэлектронным окислителем, поэтому для реализации ион-радикального цепного процесса нет необходимости в инициировании реакции УФ-светом, которое обязательно для нуклеофильного $S_{RN}1$-замещения галогена в арилгалогенидах.

20.3.3.6. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ ДИАЗОГРУППЫ

Гомолитическому расщеплению связи углерод-азот диазосоединений, как уже было отмечено ранее, способствует рост нуклеофильных свойств растворителя, восстановительных свойств нуклеофильного агента. Кроме того на соотношение гетеролитического и гомолитического направления разложения диазосоединений очень сильное влияние оказывает кислотность раствора. В сильнокислом растворе ($pH < 3$) преобладающим направлением в отсутствие сильных восстановителей является гетеролитическое замещение диазогруппы, описанное в предыдущем разделе. Однако в слабокислой, нейтральной или слабоосновной среде доминируют гомолитические процессы разложения ковалентных форм диазосоединений. В этом разделе мы последовательно рассмотрим гомолитические процессы замещения диазогруппы на водород, арильную группу и карбоксильную группу.

1) Замещение диазогруппы на водород — дезаминирование первичных ароматических аминов

При замене воды на спирт в качестве нуклеофильного агента в реакции с солями арендиазония образуется некоторое количество арилалкиловых эфиров:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + ROH \xrightarrow{S_N1} ArOR + N_2 + HCl\,.$$

Эта реакция, как и взаимодействие катиона диазония с водой, протекает по гетеролитическому мономолекулярному механизму. Однако образование арилалкиловых эфиров всегда сопровождается конкурирующей окислительно-восстановительной реакцией замещения диазогруппы на водород:

$$ArN_2^{\oplus} + RCH_2OH \longrightarrow ArH + RC{\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}}} + N_2 + H^{\oplus}.$$

Восстановление диазосоединений до углеводородов было открыто более 100 лет назад П. Гриссом, который впервые получил соли арендиазония. Для замещения диазогруппы на водород с помощью спиртов доказан цепной радикальный механизм:

Зарождение цепи

$$ArN_2^{\oplus} + CH_3OH \longrightarrow ArN_2\bullet + CH_3OH^{\dot{+}};$$

$$ArN_2\bullet \longrightarrow Ar\bullet + N_2;$$

$$CH_3OH^{\dot{+}} \longrightarrow \bullet CH_2OH + H^{\oplus}.$$

Развитие цепи

$$Ar\bullet + CH_3OH \longrightarrow ArH + \bullet CH_2O\quad;$$

$$\bullet CH_2OH + ArN_2^{\oplus} \longrightarrow ArN_2\bullet + CH_2OH^{\oplus},\ \text{т.е.}\ (HC{\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\underset{H}{\lessgtr}}}\quad;$$

$$CH_2OH^{\oplus} \longrightarrow HC{\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}}} + H^{\oplus};$$

$$ArN_2\bullet \longrightarrow Ar\bullet + N_2\ \text{и т.д.}$$

Соотношение продуктов в двух конкурирующих процессах: гетеролитическом и гомолитическом зависит от природы заместителя в бензольном кольце катиона арендиазония и от pH среды. Гетеролитический процесс замещения диазогруппы на алкоксильную группу облегчается при наличии электронодонорных заместителей; восстановлению диазосоединений способствуют электроноакцепторные заместители:

$$\text{2-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4;\ 0-5^\circ\text{C}]{\text{NaNO}_2;} \text{2-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2^{\oplus} \xrightarrow[80^\circ\text{C}]{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} \text{2-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5\ (58\%);$$

$$\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4;\ 0-5^\circ\text{C}]{\text{NaNO}_2;} \text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^{\oplus} \xrightarrow[80^\circ\text{C}]{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} \text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_5\ (70\%)$$

В некоторых случаях соотношение продуктов можно полностью изменить при варьировании pH раствора. Так, например, при разложении катиона бензолдиазония в сильнокислой среде в этаноле получается фенетол с выходом 90%, тогда как в ацетатном буфере с количественным выходом образуется бензол:

$$C_6H_5N_2^{\oplus} \xrightarrow[\text{pH}<1]{C_2H_5OH} C_6H_5OC_2H_5\ (90\%)$$

$$C_6H_5N_2^{\oplus} \xrightarrow[\text{pH}>7]{C_2H_5OH} C_6H_6\ (100\%)$$

В общем случае образуется смесь эфира фенола и углеводорода, поэтому и восстановительное дезаминирование, и получение простых эфиров фенолов осуществляют другими методами.

Универсальным восстановителем при замещении диазогруппы на водород является фосфорноватистая кислота H_3PO_2:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + H_3PO_2 + H_2O \xrightarrow[H_2O]{0-5^\circ C} ArH + H_3PO_3 + HCl + N_2\,.$$

Согласно стехиометрическому уравнению, для восстановления требуется эквимолярное количество фосфорноватистой кислоты, практически для достижения хорошего выхода продукта замещения диазогруппы на водород требуется пятикратный избыток H_3PO_2. Реакцию проводят, используя 30–50%-й водный раствор H_3PO_2 при 0–5°С в течение 24 ч. Выход конечного продукта восстановления колеблется в интервале 60–80%. Замещение диазогруппы на водород с помощью H_3PO_2, по-видимому, также идет по радикальному механизму, который может быть выражен следующей последовательностью превращений:

Инициирование цепи:

$$ArN_2^{\oplus} + H_2PO_2^{\ominus} \longrightarrow Ar\bullet + N_2 + H_2PO_2\bullet$$

Развитие цепи:

$$Ar\bullet + H_3PO_2 \longrightarrow ArH + H_2PO_2\bullet;$$

$$ArN_2^{\oplus} + H_2PO_2\bullet \longrightarrow Ar\bullet + N_2 + H_2PO_2^{\oplus};$$

$$H_2PO_2^{\oplus} + 2H_2O \longrightarrow H_3PO_3 + H_3O^{\oplus} \text{ и т.д.}$$

Замещение диазогруппы на водород в практике синтеза особенно полезно в тех случаях, когда требуется получить 1,3-ди- или 1,3,5-тризамещенные производные бензола с ориентантами I рода или *о*- или *п*-замещенные производные с ориентантами II рода. Ниже приведены некоторые типичные примеры:

1-Cl-2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2$ $\xrightarrow[CHCl_3]{NH_3}$ 1-NH_2-2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2$ $\xrightarrow[10-20°C]{O{=}N\text{-}OSO_3H}$ 1-$N_2^{\oplus}$-2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2$ $\xrightarrow[H_2O;\ 0-10°C]{H_3PO_2}$ 1,3,5-$(NO_2)_3C_6H_3$ (60–65%);

3-$NO_2C_6H_4COOH$ $\xrightarrow{Fe + HCl}$ 3-$NH_2C_6H_4COOH$ $\xrightarrow[HBr;\ H_2O]{Br_2}$ 3-NH_2-2,4,6-Br_3C_6HCOOH $\xrightarrow[HCl;\ 0-5°C]{NaNO_2;}$ 3-$N_2^{\oplus}$-2,4,6-Br_3C_6HCOOH $\xrightarrow[0-5°C]{H_3PO_2}$ 2,4,6-$Br_3C_6H_2COOH$ (70–80%)

$$3,3'\text{-}(CH_3O)_2C_6H_3C_6H_3\text{-}4,4'\text{-}(NH_2)_2 \xrightarrow[HCl;\ 0\text{–}5^\circ C]{NaNO_2;} \overset{\ominus}{Cl}\overset{\oplus}{N_2}\text{–}C_6H_3(OCH_3)\text{–}C_6H_3(OCH_3)\text{–}\overset{\oplus}{N_2}\overset{\ominus}{Cl} \ (75\text{–}80\%) \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_3PO_2} 3,3'\text{-}(CH_3O)_2C_6H_4\text{–}C_6H_4 \quad (82\%)$$

Кроме фосфорноватистой кислоты для замещения диазогруппы на водород можно использовать боргидрид натрия. Этот реагент не затрагивает карбалкокси-, галоген- и некоторые другие группы в бензольном кольце:

$$\overset{\ominus}{Cl}\overset{\oplus}{N_2}\text{–}C_6H_4\text{–}C_6H_4\text{–}\overset{\oplus}{N_2}\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[ДМФА;\ 0^\circ C]{NaBH_4;} C_6H_5\text{–}C_6H_5 \ . \quad (75\%)$$

2) Получение биарилов из диазосоединений (Реакция Гомберга–Бахмана)

При разложении солей арендиазония комплексными солями одновалентной меди в ацетоне в зависимости от природы заместителей в ароматическом кольце получаются либо симметричные биарилы, либо симметричные азобензолы:

$$ArN{=}NAr \xleftarrow[ацетон]{Cu^I(NH_3)^{\oplus}} ArN_2^{\oplus} \xrightarrow[ацетон]{Cu^I(NH_3)^{\oplus}} Ar\text{-}Ar + N_2 .$$

Наличие электроноакцепторных групп способствует образованию биарилов, донорные заместители благоприятствуют получению азосоединений.

Несимметричные биарилы получают разложением водных растворов солей арендиазония в слабощелочной среде в присутствии арилируемого соединения:

$$Ar^1N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + Ar^2H \xrightarrow[HOH]{NaOH} Ar^1\text{–}Ar^2 + N_2 + NaCl + H_2O \ .$$

Этот метод получения несимметричных биарилов был предложен в 1924 г. М. Гомбергом и В. Бахманом и длительное время был по существу единственным общим методом их получения. Выход несимметричных биарилов обычно невысок, порядка 15–

30%, но он может быть повышен до 40—60% при проведении реакции в ацетатном буфере с различным значением pH:

$$Br-C_6H_4-N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + C_6H_6 \xrightarrow[\text{бензол-вода; } 5^{\circ}C]{NaOH} Br-C_6H_4-C_6H_5 + NaCl + H_2O$$

(35—40%)

Радикальная природа реакции Гомберга—Бахмана не вызывает сомнения. Вместе с тем пока нет единого мнения относительно детального механизма этой реакции, в частности превращения катиона диазония в радикал и стабилизации промежуточно образующегося арилциклогексадиенильного радикала. Наибольшее распространение получила точка зрения, согласно которой промежуточным продуктом является диазоангидрид (диазооксид), получающийся при взаимодействии катиона диазония с диазотат-анионом:

$$ArN_2^{\oplus} + ArN{=}N{-}O^{\ominus} \longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}O{-}N{=}N{-}Ar.$$

Диазотат-ион, в свою очередь, образуется из катиона диазония и гидроксид- или ацетат-иона:

$$ArN_2^{\oplus} + 2OH^{\ominus} \longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus} + H_2O$$

$$ArN_2^{\oplus} + CH_3COO^{\ominus} \longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}OCOCH_3 \xrightarrow{CH_3COO^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}O^{\ominus} + (CH_3CO)_2O$$

Диазоангидриды (диазооксиды) крайне нестабильны и разлагаются путем гомолитического разрыва связи азот-кислород с образованием арильного и иминоксильного радикалов:

$$Ar{-}N{=}N{-}O{-}N{=}N{-}Ar \longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}O\bullet + Ar\bullet + N_2.$$

Далее арильный радикал атакует ароматический субстрат с образованием арилциклогексадиенильного радикала:

$$Ar\bullet + C_6H_6 \longrightarrow Ar(H)C_6H_5\bullet.$$

По вопросу о дальнейшей стабилизации этого радикала мнения расходятся. Часть исследователей полагает, что иминоксильный

радикал отщепляет от него атом водорода с образованием биарила и диазогидрата:

$$\text{Ar(H)C}_6\text{H}_5^{\bullet} + \text{Ar-N=N-O}^{\bullet} \longrightarrow \text{Ar-C}_6\text{H}_5 + \text{Ar-N=N-OH}\ ;$$

$$\text{Ar-N=N-OH} + \text{OH}^{\ominus} \longrightarrow \text{Ar-N=N-O}^{\ominus} + \text{H}_2\text{O} \quad \text{и т.д.}$$

Другие полагают, что отрыв атома водорода от арилциклогексадиенильного радикала осуществляется катионом диазония и эта окислительно-восстановительная реакция является составной частью цепного ион-радикального процесса с участием арил-радикала, катиона диазония и арилируемого ароматического субстрата:

$$\text{Ar(H)C}_6\text{H}_5^{\bullet} + \text{ArN}_2^{\oplus} \longrightarrow \text{Ar-C}_6\text{H}_5 + \text{Ar}^{\bullet} + \text{N}_2 + \text{H}^{\oplus}.$$

Концентрация радикальных частиц в реакции Гомберга—Бахмана весьма высока и это отличает ее от большинства других радикальных цепных процессов, где стационарная концентрация свободных радикалов в процессе реакции очень низка. Выходы биарилов невысоки, поскольку существует несколько других конкурентных путей стабилизации арильных радикалов, и помимо биарилов всегда образуется большое количество смолообразных продуктов.

Эта реакция представляет самостоятельный интерес как классический пример реакций гомолитического ароматического замещения (гл. 14). При арилировании замещенного бензола солью арендиазония получается смесь продуктов, в который всегда преобладают *орто-* и *пара*-замещенные производные бифенила независимо от природы заместителя в бензольном кольце:

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}_2^{\oplus} + \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O};\ 0\text{–}5^{\circ}\text{C}]{\text{NaOH}} \text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$$

о- : *м-* : *п-*
60 : 10 : 30

Такой состав изомерных продуктов характерен для реакций радикального замещения в ароматическом ряду. Это объясняется тем, что только в том случае, когда арильный радикал занимает *орто-* или *пара*-положение по отношению к имеющемуся заместителю, заместитель принимает участие в делокализации неспаренного электрона, например:

$$\text{резонансные структуры } \sigma\text{-комплекса: } NO_2,\ H,\ Ar \longleftrightarrow \longleftrightarrow \longleftrightarrow$$

Если же арильный радикал вступает в *мета*-положение к имеющемуся заместителю, то заместитель не участвует в делокализации неспаренного электрона и энергия образования *мета*-изомера превышает энергию образования *орто*- и *пара*-изомеров. Поэтому для получения индивидуальных несимметричных биарилов следует арилировать бензол солью замещенного арендиазония во избежание получения сложной и трудноразделимой смеси продуктов арилирования. Синтетическое значение реакции Гомберга—Бахмана в настоящее время резко снизилось, поскольку несимметричные биарилы с самыми разнообразными заместителями гораздо удобнее получать кросс-сочетанием металлоорганических соединений лития, магния, олова и ртути с арилгалогенидами на комплексных гомогенных металлоорганических катализаторах (гл. 27).

Реакции кросс-сочетания металлоорганических соединений с органическими галогенидами, катализируемые комплексами переходных металлов, легли в основу нового универсального региоселективного и стереоселективного метода образования углерод-углеродной связи.

Реакции арильных магнийорганических и литийорганических соединений с арилбромидами или арилиодидами, катализируемые комплексами Pd(II), Pd(0), а также Ni(II), приводят к получению биарилов с высокими выходами:

$$C_6H_5MgBr + Br\text{—}C_6H_4\text{—}Cl \xrightarrow[\text{эфир}]{C_6H_5PdI[P(C_6H_5)_3]_2} C_6H_5\text{—}C_6H_4\text{—}Cl + MgBr_2$$

(82%)

$$2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2\text{—}MgBr + C_6H_5Br \xrightarrow[\text{ТГФ; 0°C}]{NiCl_2[(C_6H_5)_3P]_2}$$

$$\longrightarrow CH_3\text{—}C_6H_2(CH_3)_2\text{—}C_6H_5 + MgBr_2 .$$

(96%)

$$CH_3O\text{—}C_6H_4\text{—}MgBr + \text{2-бромпиридин} \xrightarrow[\text{ТГФ; 0°C}]{NiCl_2[Ph_2P(CH_2)_3PPh_2]}$$

$$\longrightarrow CH_3O\text{—}C_6H_4\text{—}C_5H_4N + MgBr_2 .$$

(86%)

Кросс-сочетание с Mg- и Li-органическими соединениями ограничено теми функциональными группами в обоих субстратах, которые не взаимодействуют с этими металлоорганическими соединениями, что исключает их использование для сочетания субстратов, содержащих группы CHO, C(O)R, COOR, NO_2, OH, CN и ряд других группировок. Этого недостатка лишена модификация, где для кросс-сочетания с арилгалогенидами применяют металлоорганические соединения цинка, олова, ртути и других металлов:

$$\textit{п}\text{-}CH_3C_6H_4ZnCl + \textit{п}\text{-}CNC_6H_4Br \xrightarrow[\text{ТГФ; 20°C}]{NiCl_2[(C_6H_5)_3P]_2}$$

$$\longrightarrow CH_3\text{—}C_6H_4\text{—}C_6H_4\text{—}CN + ZnClBr$$

(90%)

$$\text{2-фурил}\text{—}ZnCl + I\text{—}C_6H_4\text{—}COOCH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ; 20°C}]{Pd[(C_6H_5)_3P]_4}$$

$$\longrightarrow \text{2-фурил}\text{—}C_6H_4\text{—}COOCH_3 + ZnCl\,I$$

(83%)

Особенно удобны для кросс-сочетания олово- и ртутьорганические соединения, не затрагивающие практически все важнейшие

функциональные группы и устойчивые к действию влаги и кислорода:

$$Z\text{-}C_6H_4\text{-}Sn(CH_3)_3 + I\text{-}C_6H_4\text{-}X \xrightarrow[\text{ДМФА или ГМФТА:}]{Pd[P(C_6H_5)_3]_4 \text{ или } C_6H_5PdI[PPh_3]_2}$$

$$\longrightarrow Z\text{-}C_6H_4\text{-}C_6H_4\text{-}X \ (80-100\%)$$

$Z = OCH_3;\ CH_3;\ C_6H_5;\ Cl;\ C_6H_5-C{\equiv}C$

$X = NO_2;\ CH_3CO;\ COOCH_3;\ Cl;\ CN$

$$Ar^1_2Hg + Ar^2I \xrightarrow[\text{ДМФА; 20–70°C}]{C_6H_5PdI[PPh_3]_2;\ N(C_4H_9)_4I} \underset{(60-95\%)}{Ar^1-Ar^2}$$

Тот же самый метод применяется в стереоспецифическом синтезе *E*-алкенов на основе терминальных алкинов. Этот метод включает *син*-гидроалюминирование терминальных алкинов под действием ДИБАЛ-Н с последующим кросс-сочетанием *E*-алкенильных производных алюминия с арилбромидами или винилбромидами, катализируемым комплексами палладия (0) или никеля (0):

$$C_6H_{13}C{\equiv}CH + (i\text{-}C_4H_9)_2AlH \xrightarrow{\text{гексан или толуол; 0–(−20)°C}}$$

$$\longrightarrow (E)\text{-}C_6H_{13}CH{=}CH\text{-}Al(C_4H_9\text{-}i\,)_2 \xrightarrow[\text{ТГФ; 0–20°C}]{1\text{-}BrC_{10}H_7;\ Ni(PPh_3)_4}$$

$$\longrightarrow (E)\text{-}C_6H_{13}CH{=}CH\text{-}C_{10}H_7\text{-}1 \quad (93\%)$$

Вместо арилбромидов в кросс-сочетании можно использовать и винилбромиды, и иодиды. Тогда для превращения терминально-

го алкина в E-алкенильное металлоорганическое соединение вместо ДИБАЛ-Н целесообразно применять дициклопентадиенилцирконийгидрохлорид $(C_5H_5)_2ZrHCl$:

$$RC\equiv CH \xrightarrow[\text{толуол; 0–10°C}]{(C_5H_5)_2ZrHCl} \text{(R)(H)C=C(H)–Zr(Cl)(C}_5\text{H}_5)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ТГФ; 0°C}]{\text{(H}_3\text{C)(H)C=C(H)(Br); Ni[P(C}_6\text{H}_5)_3]_4} \text{(R)(H)C=C(H)–C(H)=C(H)(CH}_3)$$

Эта реакция стереоспецифична, стереохимическая чистота продукта кросс-сочетания — E,E-диена — превышает 99%. Такого рода кросс-сочетание широко используется в стереоспецифическом синтезе биологически активных соединений.

Синтез алкениларенов может быть осуществлен с помощью кросс-сочетания ароматических металлоорганических соединений Mg, Al, Zn, Sn, Zr, B и др. с алкенилбромидами в присутствии фосфиновых комплексов никеля (II) или фосфиновых комплексов палладия (0), например $NiCl_2[(C_6H_5)_2PCH_2CH_2P(C_6H_5)_2]$; $NiCl_2[(C_6H_5)_2P(CH_2)_3P(C_6H_5)_2]$; $Pd[(C_6H_5)_3P]_4$:

$$C_6H_5MgBr + \text{(Cl)(H)C=C(Cl)(H)} \xrightarrow[\text{ТГФ; 20°C}]{NiCl_2[(C_6H_5)_2PCH_2CH_2P(C_6H_5)_2]}$$

$$\longrightarrow \underset{(90\%)}{\text{(C}_6\text{H}_5\text{)(H)C=C(C}_6\text{H}_5\text{)(H)}} + \underset{(10\%)}{\text{(H)(C}_6\text{H}_5\text{)C=C(C}_6\text{H}_5\text{)(H)}}$$

$$Cl\text{–C}_6\text{H}_4\text{–}MgBr + \text{(R}^1\text{)(R}^2\text{)C=CH–I} \xrightarrow[\text{ТГФ; 20°C}]{Pd[P(C_6H_5)_3]_4}$$

$$\longrightarrow \underset{(80\text{–}90\%)}{\text{(R}^1\text{)(R}^2\text{)C=CH–C}_6\text{H}_4\text{–Cl}} + MgBrI$$

3) Арилирование непредельных соединений

Реакция, открытая в 1939 г. Г. Меервейном, отличается от описанного выше синтеза биарилов тем, что радикальному арилированию подвергается ненасыщенное соединение, содержащее электроноакцепторный заместитель:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + CH_2{=}CHX \xrightarrow[\text{ацетон}]{Cu_2Cl_2} ArCH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HX + N_2 .$$

$$X = CN;\ COOR$$

Для этой реакции также доказан радикальный механизм с участием арил-радикала в качестве интермедиата. Более общий метод арилирования любых ненасыщенных соединений с помощью диазосоединений заключается в кросс-сочетании алкенов и борфторидов арендиазония на катализаторах на основе палладия.

4) Замещение диазогруппы на карбоксил

Соли арендиазония легко карбоксилируются окисью углерода (II) и ацетатом натрия в присутствии ацетата палладия уже при комнатной температуре и обычном давлении:

$$ArN_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} + CO + CH_3COONa \xrightarrow[\text{30 мин; 25–30°C}]{(CH_3COO)_2Pd} Ar{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 .$$

Образующиеся при этом смешанные ангидриды при нагревании до 100°С диспропорционируют до уксусного ангидрида и ангидрида ароматической карбоновой кислоты:

$$ArCOOCOCH_3 \xrightarrow{100\text{–}120°C} (CH_3CO)_2O + (ArCO)_2O .$$

Суммарный выход ароматических ангидридов очень высок (80–90%), и этот метод можно рекомендовать как общий метод синтеза ароматических карбоновых кислот из первичных ароматических аминов.

20.3.3.в. РЕАКЦИИ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ БЕЗ ОТЩЕПЛЕНИЯ АЗОТА

В реакциях этого типа нуклеофильный агент атакует концевой атом азота в катионе диазония, а образующиеся при этом азосоединения обладают достаточно высокой стабильностью и не отщепляют молекулу азота. Нуклеофильные агенты, для кото-

рых характерен подобный тип превращения, должны относится к группе мягких оснований Льюиса. Только в этом случае при взаимодействии мягкого электрофильного агента — катиона диазония, и мягкого нуклеофильного агента образуются ковалентные термодинамически стабильные азосоединения. Классическим примером такого типа взаимодействия является реакция азосочетания.

1) Реакция азосочетания

Это наиболее важная в практическом отношении реакция ароматических диазосоединений. Соли диазония реагируют с фенолами и ароматическими аминами с образованием ярко окрашенных азосоединений, в которых два ароматических кольца связаны азогруппой N=N:

$$ArN_2^{\oplus} + C_6H_5\text{-}X \longrightarrow Ar\text{-}N{=}N\text{-}C_6H_4\text{-}X.$$

$X = OH;\ NH_2$

В этой реакции следует различать диазо (ArN_2^+)- и азо (ArX)-составляющую. Азосочетание относится к типичным реакциям электрофильного ароматического замещения, скорость которой зависит как от электрофильных свойств катиона диазония, так и от электронодонорных свойств азосоставляющей. Катионы арендиазония относятся к числу слабых электрофильных агентов, так как его положительный заряд делокализован за счет сопряжения с ароматическим кольцом. Как слабый электрофильный агент катион диазония взаимодействует только с такими производными бензола и нафталина, которые содержат сильные электронодонорные заместители. Реакционная способность азосоставляющей уменьшается в ряду $X = O^- > NR_2 > NHR > NH_2 > OR >> CH_3$ (Alk). В реакцию азосочетания вступают фенолы в форме фенолят-ионов, обладающих +*M*- и +*I*-эффектом аниона O^-, и амины — благодаря сильному +*M*-эффекту аминогруппы. Только в отдельных, исключительных случаях соли арендиазония взаимодействуют с эфирами одно- или многоатомных фенолов. Моноалкилбензолы вообще не вступают в реакцию азосочетания.

Реакционная способность катиона арендиазония в большой степени зависит от природы заместителей в бензольном кольце. Электроноакцепторные заместители увеличивают, а электронодонорные уменьшают электрофильные свойства катиона диазония. В

реакции азосочетания с 1-нафтолятом натрия катион 4-нитробензолдиазония по активности в тысячу раз превосходит катион бензолдиазония, который реагирует в свою очередь примерно в 100 раз быстрее, чем 4-метоксибензолдиазонийкатион. Поэтому не удивительно, что если катион бензолдиазония реагирует с триметиловым эфиром флороглюцина, то *п*-нитробензолдиазоний способен сочетаться уже с диметиловым эфиром резорцина, хлорид 2,4-динитробензолдиазония взаимодействует с анизолом, а ион 2,4,6-тринитробензолдиазония вступает в реакцию азосочетания даже с мезитиленом.

Азосочетание является бимолекулярной реакцией, скорость которой зависит от концентрации как азосоставляющей, так и катиона диазония. Активной формой фенола в качестве азосоставляющей является фенолят-анион, и сочетание с фенолами проводят в слабоосновной среде. Однако pH раствора в этом случае поддерживают в интервале 8–10, избегая более высокой основности раствора. Это объясняется тем, что единственно активной формой диазосоединений в реакции азосочетания является только катион диазония. *Анти-* и *син-*диазотат-анионы, как и другие стойкие формы диазосоединений — ковалентные диазосульфонаты, диазоцианиды и триазены, неактивны в этой реакции. Как уже было отмечено ранее, при pH > 12 резко уменьшается концентрация активной формы ArN_2^+ и растет концентрация нереакционноспособного $ArN{=}N{-}O^-$. Именно по этой причине сочетание с фенолами проводится в буферных растворах со значением pH от 8 до примерно 10. С другой стороны, сочетание с ароматическими аминами проводится в слабокислой среде с pH 3–5, где катион диазония реагирует со свободным, непротонированным амином.

Азосочетание отличается от других реакций электрофильного ароматического замещения чрезвычайно высокой селективностью. Азосочетание с фенолят-ионами и аминами осуществляется исключительно в *пара*-положение к гидроксильной группе или аминогруппе. Доля продукта замещения в *орто*-положении, как правило, не превышает 1–2%. И только в том случае, если *пара*-положение занято, сочетание идет в *орто*-положение. Среди фенолов *о*- и *п*-нитрофенолы не вступают в реакцию азосочетания, но салициловая кислота, содержащая более слабый акцепторный заместитель, уже реагирует с катионом диазония. Резорцин очень легко сочетается с одним катионом диазония в положение 4, а со вторым катионом диазония в положение 2. Гидрохинон и пирокатехин окисляются солями диазония до хинонов. Среди ароматических аминов *мета*-нит-

роанилин, *мета*-хлоранилин, *мета*-аминобензолсульфокислота и ряд других аминов с электроноакцепторными заместителями не вступают в реакцию азосочетания. *Орто*- и *пара*-фенилендиамины, так же как *орто*- и *пара*-аминофенолы, окисляются солями диазония.

Если в азосоставляющей имеются одновременно амино- и оксигруппа, то в зависимости от pH среды сочетание проводится при активирующем влиянии либо амино-, либо оксигруппы. Практически в таких случаях первоначально проводят сочетание в слабокислой среде при ориентирующем влиянии аминогруппы, а затем в слабоосновной среде, где ориентацию оказывает гидроксил. Так, например, при сочетании солей диазония с 4-амино-5-гидрокси-2,7-нафталиндисульфокислотой (Аш-кислотой) в кислой среде сочетание идет в положение 3, а в основной — в положение 6:

. .ш-кислота
Аш-кислота

$\xrightarrow[H_2O]{pH\sim3}$

$\xrightarrow[H_2O;\ pH\sim10]{C_6H_5N_2^{\oplus}}$

кислотный сине-черный В

В результате комбинации солей диазония из различных ароматических аминов с различными азосоставляющими и подбора условий реакции могут быть получены самые разнообразные азокрасители. Многие азокрасители в зависимости от pH среды изменяют строение, а следовательно и окраску. Такие азокрасители находят применение в качестве индикаторов (метилоранж, метаниловый желтый, метиловый красный, конго красный и др.). Ниже приведены некоторые примеры азокрасителей, употребляемых для крашения естественных волокон:

CH_3 H_3—⟨ ⟩—$N_2^{\oplus}$ + NaO_3S—(нафталин)—OH, SO_3Na ⟶

диазотированный *м*-ксилидин — R-соль

⟶ H_3C—⟨ ⟩(CH_3)—N=N—(нафталин: HO, SO_3Na, SO_3Na)

пунцовый 2R

NaO_3S—(нафталин)—$N_2^{\oplus}$ + (нафталин: HO, SO_3Na, SO_3Na) ⟶

диазотированная нафтионовая кислота — R-соль

⟶ NaO_3S—(нафталин)—N=N—(нафталин: HO, SO_3Na, SO_3Na)

кислотный красный С

$_2N$—⟨ ⟩—$N_2^{\oplus}$ + HO, HO (нафталин: SO_3Na, SO_3Na) ⟶

хромотроповая кислота

Виктория фиолетовая 4BS

прямой синий 2B

2) Механизм азосочетания

Ионы арендиазония ArN_2^+ относятся к слабым электрофильным агентам, и с ними реагируют только активные ароматические субстраты — амины и фенолы. Кислоты замедляют реакцию азосочетания. В случае аминов это связано с образованием нереакционноспособных ионов аммония. В случае же фенолов замедляющее действие кислот свидетельствует о том, что фенол вступает в реакцию в форме аниона фенолята. Этот вывод подтверждается тем, что анизол (метиловый эфир фенола) с большинством солей диазония не реагирует, хотя в других реакциях электрофильного ароматического замещения фенол и анизол высокореакционноспособны. При увеличении pH раствора выше десяти скорость замедляется потому, что ион диазония переходит в неактивный диазотат-ион.

В ряде случаев в реакции азосочетания наблюдался общий основной катализ (см. гл. 3, ч. 1). Это связано с тем, что скорость

отщепления протона от σ-комплекса (k_2) сравнима со скоростью образования этого комплекса (см. раздел 13.5):

$$ArH + Ar^1\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} {}^{\oplus}Ar\begin{matrix}H\\N{=}N\text{-}Ar^1\end{matrix} \xrightarrow[(2)]{k_2[B]} ArN{=}NAr^1 + BH^{\oplus}$$

где B - основание (1)

Применяя принцип стационарности (гл. 3, ч. 1) для σ-комплекса, можно получить следующее выражение для наблюдаемой константы скорости:

$$k_{набл} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2[B]}.$$

Если лимитирующей является первая стадия ($k_{-1} << k_2[B]$), то зависимость от $[B]$ исчезает, и $k_{набл} = k_1$. Если же $k_{-1} >> k_2[B]$, то скорость пропорциональна концентрации основания $[B]$. Когда $k_{-1} \sim k_2[B]$, скорость зависит от концентрации основания по нелинейному закону. В разных реакциях азосочетания можно наблюдать любую из этих трех кинетических закономерностей. В тех случаях, когда реакция катализировалась основаниями, наблюдался и кинетический изотопный эффект H/D или H/T. Примеры были приведены в разделе 13.5. При увеличении разделительного фактора $k_{-1}/k_2[B]$ кинетический контроль смещается от стадии (1) к стадии (2), при этом усиливается каталитический эффект оснований и возрастает величина кинетического изотопного эффекта.

Хорошей иллюстрацией является реакция *п*-хлорбензолдиазония с анионами нафтолсульфокислот (I—III).

$O^{\ominus}$ $SO_3^{\ominus}$ I Дианион 4-нафтол-1 сульфокислоты

$SO_3^{\ominus}$ $O^{\ominus}$ $^{\ominus}O_3S$ II Трианион 7-нафтол-1,3-сульфокислоты

$O^{\ominus}$ $SO_3^{\ominus}$ III Дианион 4-нафтол-2-сульфокислоты

(стрелками показаны места вступления *п*-хлорфенилазогруппы).

В реакции с дианионом (I) катализ не проявляется и нет кинетического изотопного эффекта; скорость процесса определяется пер-

вой стадией образования σ-комплекса. Реакция трианиона (II) катализируется пиридином и имеет большой кинетический изотопный эффект. Дианион (III) занимает промежуточное положение между I и II как по чувствительности к катализу основания, так и по величине кинетического изотопного эффекта (см. 13.5). В этом случае интересно то, что азосочетание в положение 3 более чувствительно к катализу, и имеет больший кинетический изотопный эффект, чем азосочетание в положение 1. Соотношение продуктов 3/1-замещения в случае 1,3-дидейтеропроизводного аниона III поэтому выше, чем для немеченого III. Такой эффект связывают с пространственными затруднениями атаки в положение 3, которое приводит к уменьшению k_2 из-за того, что при отщеплении протона от σ-комплекса движение группы ArN=N–, которая стремится расположиться в плоскости нафталинового цикла, затруднено заместителями в положениях 2 и 4.

Рассмотрим более подробно механизм азосочетания катиона диазония с аминами и фенолами. Катион арендиазония в нейтральной среде первоначально атакует атом азота первичных или вторичных ароматических аминов, как место наиболее высокой электронной плотности. При этом в результате быстрого кинетически контролируемого процесса образуются диазоаминосоединения (триазены). Эта реакция, однако, обратима, и протонированная форма триазена в кислой среде легко разлагается на исходные реагенты. Более медленная реакция катиона арендиазония по *пара*-положению ароматического амина приводит к азосоединению как конечному продукту термодинамически контролируемого процесса. Поскольку образующийся в качестве промежуточного соединения σ-комплекс обладает большей кислотностью, чем катион диазония, он легко депротонируется даже в слабокислом растворе под действием любого основания, присутствующего в реакционной смеси:

$$ArN_2^{\oplus} + H_2N-C_6H_5 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} Ar-N{=}N-\overset{\oplus}{N}H_2-C_6H_5$$

$$Ar-N{=}N-\overset{\oplus}{N}H_2-C_6H_5 \underset{-H^+}{\overset{+H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} Ar-N{=}N-NH-C_6H_5$$

$$ArN_2^{\oplus} + H_2N-C_6H_5 \xrightarrow{k_2} ArN{=}N-\overset{H}{C_6H_5^{\oplus}}-NH_2 \xrightarrow{B} ArN{=}N-C_6H_4-NH_2 + BH^{\oplus}$$

где $k_{-1} >> k_1 > k_2$

Для третичных аминов, в принципе, реализуется тот же самый механизм, но в этом случае протонированная форма триазена еще более нестабильна, и ее не удается изолировать в качестве промежуточного соединения. Сочетание с аминами можно проводить в две стадии, выделяя в нейтральной среде триазен, с последующей перегруппировкой в кислой среде в азосоединение.

Сочетание фенолят-иона с катионом арендиазония тоже представляет собой пример термодинамически контролируемой реакции. Катион диазония в результате очень быстрой обратимой реакции с кислородным центром фенолят-иона образует диазоэфир, который легко ионизируется и в воде диссоциирует на исходные реагенты. Последующее более медленное взаимодействие катиона диазония с углеродным центром амбидентного фенолят-иона приводит в конечном итоге к образованию азосоединения:

$$ArN_2^{\oplus} + {}^{\ominus}O-C_6H_5 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} Ar-N=N-O-C_6H_5$$

$$\downarrow k_2$$

$$ArN=N-C_6H_5(H)=NH_2 \longrightarrow ArN=N-C_6H_4-OH$$

где $k_{-1} >> k_1 > k_2$

3) Восстановление солей арендиазония в арилгидразины

Важной реакцией, в которой азот не отщепляется от катиона диазония, является восстановление солей диазония до арилгидразинов, широко используемых для идентификации карбонильных соединений. Существует два общих метода восстановления солей диазония до арилгидразинов. Лучший способ для этого превращения был предложен Э. Фишером в 1875 г. Он заключается в восстановлении катиона арендиазония смесью сульфита и гидросульфита натрия. В первой стадии образуется ковалентный диазосульфонат, который далее восстанавливается до соли арилгидразин-N,N′-дисульфокислоты, которая после кислотного гидролиза дает арилгидразин:

$$ArN_2^{\oplus}X^{\ominus} \xrightarrow[H_2O;\ 0^{\circ}C]{Na_2SO_3;} ArN=N-SO_3Na \xrightarrow[H_2O]{NaHSO_3}$$

$$\longrightarrow ArN(SO_3Na)-NH-SO_3Na \xrightarrow[H_2O;\ t\ ^\circ C]{HCl} ArNH-NH_2 \cdot HCl$$

Другой способ восстановления солей диазония в арилгидразины был разработан В. Мейером (1883 г.) и состоит в восстановлении солей диазония двухлористым оловом в соляной кислоте:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + 2SnCl_2 + 4HCl \xrightarrow{0-10^\circ C} ArNH-NH_2 \cdot HCl + 2SnCl_4.$$

20.3.3.г. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ, АКТИВИРОВАННЫЕ ДИАЗОГРУППОЙ

Диазогруппа, как очень сильный акцептор, активирует замещение галогена или нитрогруппы. Отличительной особенностью этих реакций нуклеофильного замещения является сохранение диазогруппы. Реакции такого типа известны давно, однако, к сожалению, до сих пор систематически не изучались и представлены отдельными, разрозненными примерами, в частности:

$$Cl-C_6H_4-N_2^{\oplus} + SCN^{\ominus} \longrightarrow NCS-C_6H_4-N_2^{\oplus}$$

$$^{\oplus}N_2-C_6H_3(NO_2)-Cl \xrightarrow{H_2O} {}^{\oplus}N_2-C_6H_3(NO_2)-OH$$

В некоторых случаях реакция нуклеофильного замещения происходит уже во время диазотирования амина:

$$1\text{-}NO_2\text{-}2\text{-}NH_2\text{-}C_{10}H_6 \xrightarrow[HCl;\ 0^\circ C]{NaNO_2;} 1\text{-}NO_2\text{-}C_{10}H_6\text{-}2\text{-}N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow[HCl;\ 5^\circ C]{H_2O}$$

$$\longrightarrow 1\text{-}Cl\text{-}C_{10}H_6\text{-}2\text{-}N_2^{\oplus}Cl^{\ominus}$$

$$H_2N-C_6H_3(NO_2)-F \xrightarrow[H_2O;\ 20^\circ C]{NaNO_2;\ H_2SO_4} {}^{\oplus}N_2-C_6H_3(NO_2)-OH$$

Такую возможность следует учитывать при диазотировании аминов и использовании солей арендиазония.

20.4. АЛИФАТИЧЕСКИЕ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ (ДИАЗОАЛКАНЫ)

Строение алифатических диазосоединений может быть выражено общей формулой: $R_2C{=}\overset{\oplus}{N}{=}N^{\ominus}$. Отрицательный заряд в диазоалкане распределен между концевым атомом азота и углеродом в результате мезомерного эффекта

$$CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{N}}\!: \longleftrightarrow \overset{\ominus}{C}H_2{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\!:\ ,$$

что отражает его свойства нуклеофильного реагента. При протонировании или при взаимодействии с кислотами Льюиса образуется электронодефицитная частица со свойствами мощного электрофильного агента, поэтому для диазоалканов характерны свойства бифильного реагента. Диазоалканы относятся к числу реакционноспособных и нестабильных соединений. Газообразный диазометан разлагается со взрывом при комнатной температуре при соприкосновении со шлифованной или шероховатой поверхностью, поэтому при работе с газообразным диазометаном не рекомендуется использовать посуду со шлифами. В отличие от этого раствор диазометана в эфире сохраняется при −20°C в течение длительного времени. Пары диазометана ядовиты, он вызывает приступы астмы и раздражает глаза. Гомологи диазометана еще менее стабильны, и раствор диметилдиазометана в эфире разлагается при −20°C в течение нескольких минут. Диарилдиазометаны $Ar_2C{=}\overset{\oplus}{N}{=}N^{\ominus}$ отличаются от диазоалканов гораздо более высокой стабильностью.

20.4.1. ПОЛУЧЕНИЕ ДИАЗОАЛКАНОВ

Лучшим в настоящее время способом получения диазометана остается метод, предложенный еще в 1930 г. Ф. Арндтом и заключающийся в обработке N-нитрозометилмочевины концентрированным раствором щелочи:

$$H_2N-C(=O)-N(CH_3)-N{=}O + KOH \xrightarrow[0-5^\circ C]{\text{вода—эфир}} CH_2N_2 + H_2O +$$

$$+ K_2CO_3 + NH_3.$$

Следует особо отметить, что N-нитрозометилмочевина, как и другие N-нитрозопроизводные, канцерогенна.

Механизм этой реакции, по-видимому, включает несколько стадий. Первоначально гидроксид-ион присоединяется по карбонильной группе мочевины. А во второй стадии из анионного тетраэдрического интермедиата отщепляется диазогидроксид, который в сильно щелочной среде подвергается дегидратации с образованием диазометана:

$$CH_3-N(N{=}O)-C(=O)-NH_2 + OH^{\ominus} \rightleftharpoons CH_3-N(N{=}O)-C(O^{\ominus})(OH)-NH_2$$

$$H_3C-N(N{=}O)-C(O^{\ominus})(OH)-NH_2 \longrightarrow H_3C-N{=}N-O^{\ominus} + HO-C(=O)-NH_2$$

$$H_3C-N{=}N-O^{\ominus} \longrightarrow \underset{\text{диазогидроксид}}{H_3C-N{=}N-OH}$$

$$HO-C(=O)-NH_2 \xrightarrow{\text{карабминовая кислота}} CO_2 + NH_3$$

$$CH_3-N{=}N-OH + OH^{\ominus} \rightleftharpoons \overset{\ominus}{C}H_2-\ddot{N}{=}\ddot{N}-OH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + OH^{\ominus}.$$

Диазосоединения могут быть получены также окислением соответствующих гидразонов желтой окисью ртути в эфире или бензоле по Т. Курциусу или тетраацетатом свинца в CH_2Cl_2.

$$R_2C{=}N{-}NH_2 \xrightarrow[\text{бензол}]{HgO} R_2C{=}\overset{\oplus}{N}{=}N^{\ominus}.$$

Этот путь используют для получения арилзамещенных диазоалканов, а также для получения диазоциклоалканов. Диазокетоны получают ацилированием диазометана ацилгалогенидами:

$$RC(=O)Cl + 2CH_2N_2 \xrightarrow[0^\circ C]{\text{эфир}} RC(=O)CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + CH_3Cl + N_2.$$

Избыток диазометана необходим для связывания образующегося хлористого водорода:

$$RC(=O)Cl + CH_2N_2 \rightleftharpoons \left[RC(\ddot{O}^{\ominus})(Cl){-}CH_2{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \left[RC(=O)CH_2\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + Cl^{\ominus} \right] \longrightarrow RC(=O)CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + HCl.$$

$$CH_2N_2 + HCl \longrightarrow CH_3Cl + N_2.$$

В отсутствие избытка диазометана хлорид-ион замещает азот с образованием α-хлоркетона:

$$RC(=O)CHN_2 + HCl \longrightarrow RC(=O)CH_2Cl + N_2.$$

Введение диазогруппы в 1,3-дикетоны и 1,3-кетоэфиры осуществляется с помощью тозилазида $n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2N{=}\overset{\oplus}{N}{=}N^{\ominus}$ в двухфазной системе вода-хлористый метилен и соли тетралкиламмония в качестве катализатора межфазного переноса:

$$R^1COCH_2COR^2 + n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2N_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2-H_2O]{NaOH;\ NR_4^{\oplus}Cl^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow R^1CO-\underset{(80-95\%)}{\overset{\overset{\oplus}{N}=N^{\ominus}}{\overset{\|}{C}}}-COR^2$$

Эта реакция имеет общий характер для соединений, содержащих метиленовую группу, активированную двумя электроноакцепторными заместителями (COR; COOR; NO_2; CN). Диазоэфиры образуются при нитрозировании эфиров α-аминокислот:

$$H_2N\underset{R}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5 + NaNO_2 + HCl \xrightarrow[0-5^\circ C]{H_2O}$$

$$\longrightarrow \overset{\ominus}{N}=\overset{\oplus}{N}=\underset{R}{\underset{|}{C}}-COOC_2H_5 + NaCl + H_2O$$

Диазокетоны и диазоэфиры гораздо стабильнее диазоалканов и легко выделяются в индивидуальном виде. Как отмечено в гл. 19, алифатические диазониевые соли невозможно выделить в качестве стабильных интермедиатов в реакции нитрозирования первичных алифатических аминов. Диазониевые соли алифатического ряда спонтанно разлагаются с выделением азота либо в результате атаки нуклеофильного реагента по механизму S_N2, либо в результате образования «горячего» карбокатиона по механизму S_N1.

20.4.2. СВОЙСТВА ДИАЗОАЛКАНОВ

Диазометан и другие диазоалканы количественно реагируют с гидроксильной группой карбоновых кислот, фенолов и енолов, а при катализе эфиратом трехфтористого бора и со спиртами в эфирном растворе при −10−20°C:

$$RCOOH + CH_2N_2 \xrightarrow[-10^\circ C]{\text{эфир}} RCOOCH_3 + N_2;$$

$$ArOH + CH_2N_2 \xrightarrow[-10^\circ C]{\text{эфир};\ BF_3} ArOCH_3 + N_2;$$

$$ROH + CH_2N_2 \xrightarrow[(C_2H_5)_2O\cdot BF_3]{\text{эфир};\ 0^\circ C} ROCH_3 + N_2.$$

Предполагается, что в каждой из этих реакций в первой стадии происходит перенос протона к диазометану с образованием крайне нестабильного катиона метилдиазония $CH_3N_2^+$, который затем взаимодействует с карбоновой кислотой или другим нуклеофильным агентом с образованием конечного продукта метилирования:

$$RCOOH + CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \longrightarrow [RCO\overset{\ominus}{O}CH_3\overset{\oplus}{N_2}] \longrightarrow RCOOCH_3 + N_2.$$

В синтетическом отношении это наиболее важные реакции диазоалканов.

Многие реакции диазоалканов подробно описаны в других главах. Образование карбенов из диазометана и диазоуксусного эфира описано в гл. 5. Перегруппировка Вольфа представляет собой превращение диазокарбонильных соединений в кетены, катализируемое ионами серебра или облучением. Эта перегруппировка лежит в основе общего метода синтеза карбоновых кислот по Арндту—Эйстерту, рассмотренного в гл. 18:

$$RCOCl \xrightarrow{2CH_2N_2} RCOCHN_2 \xrightarrow[h\nu]{Ag^{\oplus}\text{ или}} [RCH{=}C{=}O] \xrightarrow{H_2O} RCH_2COOH.$$

Механизм перегруппировки Вольфа и других родственных согласованных секстетных перегруппировок обсуждается в гл. 26.

Взаимодействие альдегидов и кетонов с диазометаном представляет собой метод получения гомологов карбонильных соединений. В качестве побочных продуктов образуются оксираны. В первой стадии в результате нуклеофильного присоединения диазометана к карбонильной группе образуется бетаин. Он стабилизируется двумя альтернативными путями — замыканием трехчленного цикла в результате нуклеофильной S_N2-атаки кислорода по метиленовой группе с одновременным отщеплением молекулярного азота, либо за счет миграции группы R:

$$R{-}C({=}O){-}R + CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \longrightarrow R{-}\underset{R}{C}(CH_2{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N){-}O^{\ominus} \longrightarrow R_2C\underset{O}{-}CH_2 + N_2$$

$$\downarrow$$

$$N_2 + (R){-}C(R)(\overset{\oplus}{C}H_2){-}O^{\ominus} \longrightarrow RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R + N_2$$

Альдегиды в реакции с диазометаном дают метилкетоны и оксираны, но не гомологи альдегидов. Это указывает на то, что гидрид-ион мигрирует легче, чем алкильная группа. Алифатические альдегиды при взаимодействии с диазометаном дают метилкетоны с удовлетворительным выходом — порядка 30—75%, в то время как для ароматических альдегидов выход арилметилкетонов значительно выше. Исключение составляют альдегиды, содержащие сильные электроноакцепторные заместители, для которых преобладающим направлением становится образование оксиранов. Реакция диазометана с алифатическими кетонами не имеет практического значения, поскольку выход гомологов кетонов не превышает 20—30%, а для несимметричных кетонов получаются оба возможных гомолога наряду со значительным количеством оксирана.

Практическое значение эта реакция приобрела для некоторых циклических кетонов как метод расширения цикла. Образование оксиранов можно свести к минимуму, если проводить реакцию в присутствии сильных кислот Льюиса — бромида или хлорида алюминия. Кислота Льюиса блокирует неподеленную пару электронов атома кислорода в бетаине, что препятствует замыканию оксиранового цикла в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки кислорода по метиленовой группе бетаина:

CH_2N_2, эфир-метанол; (63%) (15%)

$C_2H_2N_2$, эфир—$AlBr_3$; 0–20°C (60%)

Фактически реакция расширения цикла циклоалканонов пригодна только для получения циклогептанона и циклооктанона. Циклические кетоны с размером цикла C_8–C_{12} реагируют настолько медленно, что этот метод не имеет практического значения, а макроциклические кетоны образуют сложные и трудноразделимые смеси высших гомологов.

Особую группу реакции диазоалканов составляют так называемые реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к активированным алкенам и алкинам. Эта большая группа реакций будет подробно рассмотрена в гл. 25.

20.5. ЦИКЛИЧЕСКИЕ АЗОСОЕДИНЕНИЯ — ДИАЗИРИНЫ

В конце XIX века для диазометана и других диазоалканов было предложено две альтернативные структурные формулы: линейная — $CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}N^{\ominus}$ (И. Тиле) и циклическая — $H_2C\langle\begin{smallmatrix}N\\ \|\\ N\end{smallmatrix}$ (Г. Пехман). Каждая из них имела своих сторонников и противников. На протяжении многих лет не было убедительных аргументов в пользу какой-либо из этих структур. Спектроскопические данные определенно указывали на линейную структуру диазометана и других диазоалканов, но однозначные доказательства в ее пользу были получены сравнительно недавно, после того как Э. Шмитц в 1961 г. получил изомерные им диазирины общей формулы $R_2C\langle\begin{smallmatrix}N\\ \|\\ N\end{smallmatrix}$.

Диазирины образуются при окислении циклических гидразинов — диазиридинов, с помощью таких окислителей, как оксид серебра или оксид ртути:

$$R^1R^2C\langle\begin{smallmatrix}NH\\ |\\ NH\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{эфир}]{\text{HgO или } Ag_2O} R^1R^2C\langle\begin{smallmatrix}N\\ \|\\ N\end{smallmatrix} + H_2O \ .$$

$R^1;\ R^2 = \text{Alk}$ (40–90%)

Исходные 3,3-диалкилдиазиридины получаются при взаимодействии алифатических кетонов с аммиаком и гидроксиламин-О-сульфокислотой:

$$R^1COR^2 + 3NH_3 + NH_2OSO_3H \xrightarrow{\text{вода или метанол}}$$

$$\longrightarrow R^1R^2C\langle\begin{smallmatrix}NH\\ |\\ NH\end{smallmatrix} + H_2O + (NH_4)_2SO_4$$

(30–80%)

Диазирины неожиданно оказались гораздо более стабильными соединениями, чем изомерные им диазоалканы. Диазирины не расщепляются при действии растворов кислот и щелочи при 20°С и довольно устойчивы при нагревании до 100°С. Однако реактивы Гриньяра гладко присоединяются к двойной связи диазиринов с образованием 1-алкилдиазиридинов:

$$R^1R^2C\langle N{=}N\rangle + R^3MgBr \xrightarrow[0^\circ C]{\text{эфир}} R^1R^2C\langle N(MgBr)-N(R^3)\rangle \xrightarrow[0^\circ C]{H_2O}$$

$$\longrightarrow R^1R^2C\langle NH-N(R^3)\rangle \quad (50\text{–}95\%)$$

С помощью этой реакции диазирины можно легко отличить от диазоалканов, которые при действии реактивов Гриньяра дают N-алкилгидразоны:

$$R_2C{=}N_2 \xrightarrow[2)\,H_2O]{1)\,(CH_3)_3CMgCl} R_2C{=}N{-}N\langle^{C(CH_3)_3}_{H}$$

Диазирины подобно диазоалканам при фотолизе дают карбены, которые проявляют свойства, типичные для синглетных карбенов (см. гл. 5, ч. 1).

Наиболее интересные свойства диазиринов заключаются в их изомеризации в диазоалканы при облучении в матрице из твердого азота или аргона при 20 K. Так, например, незамещенный диазирин нацело превращается в этих условиях в диазометан. Для диазирина, содержащего в качестве метки изотоп ^{15}N, при облучении в твердой матрице немеченого азота имеет место изотопный обмен с растворителем. Это указывает на то, что образование диазометана из диазирина происходит за счет отщепления и последующего присоединения азота:

$$H_2C\langle N{=}N\rangle \xrightarrow[20\ K;\ N_2]{h\nu} \ddot{C}H_2 + N_2 \longrightarrow CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}.$$

20.6. АЗИДЫ

По своей структуре органические азиды RN_3, содержащие цепь из трех атомов азота, являются близкими аналогами диазосоединений. Строение азидов может быть описано с помощью двух граничных формул:

$$R{-}\overset{\ominus}{N}{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \longleftrightarrow R{-}N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}\cdot$$

Согласно данным рентгеноструктурного анализа длины связей азот-азот в метилазиде сильно отличаются от одинарной и тройной связи.

20.6.1. ПОЛУЧЕНИЕ АЗИДОВ

В течение длительного времени азиды оставались труднодоступным классом соединений. За последние двадцать лет положение кардинальным образом изменилось в результате внедрения в практику органического синтеза диполярных апротонных растворителей и метода межфазного катализа. В настоящее время первичные и вторичные азиды получают с помощью обычных реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения с участием азид-иона:

$$C_6H_5CH_2CH_2Br + NaN_3 \xrightarrow[20°C]{ГМФТА} C_6H_5CH_2CH_2N_3 + NaBr;\quad (86\%)$$

$$CH_3(CH_2)_{14}CH_2Br + NaN_3 \xrightarrow[CH_3CN;\ 20°C]{18\text{-краун-}6} CH_3(CH_2)_{14}CH_2N_3 + NaBr;\quad (90\%)$$

$$C_6H_{11}\text{-}Br + NaN_3 \xrightarrow[CH_3CN;\ 20°C]{18\text{-краун-}6} C_6H_{11}\text{-}N_3 + NaBr.\quad (54\%)$$

Аналогичным образом из ацилгалогенидов могут быть получены ацилазиды, которые находят применение в синтезе пептидов и для получения первичных аминов с помощью перегруппировки Курциуса (см. гл. 18):

$$RCOCl + NR_4^{\oplus}N_3^{\ominus} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{CH_3CN\ или} RCON_3 + NR_4^{\oplus}Cl^{\ominus}.\quad (60\text{–}90\%)$$

Альтернативный метод синтеза алкилазидов состоит в присоединении к алкенам азида ртути с последующим демеркурированием аддуктов с помощью боргидрида натрия. Этот метод абсолютно аналогичен получению спиртов с помощью оксимеркурирования-демеркурирования алкенов (гл. 5, ч. 1):

$$RCH{=}CH_2 + Hg(N_3)_2 \xrightarrow[или\ CH_3OH]{ТГФ\text{-}H_2O} \left[R\text{-}CH(N_3)CH_2\text{-}HgN_3\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[ТГФ\text{-}H_2O]{NaBH_4} R\text{-}CH(N_3)\text{-}CH_3$$

Азидную группу можно ввести в соединение с активированной метиленовой группой при помощи *n*-толуолсульфонилазида:

$$RCH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{ДМЭ или ТГФ; } -30^\circ C]{\text{NaH или ЛДА}} R\overset{\ominus}{C}H(COOC_2H_5)_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{ДМЭ; } -30^\circ C]{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2N_3} R{-}C(N_3)(COOC_2H_5)_2$$

Ароматические азиды получают при обработке солей диазония азидом натрия или с помощью нитрозирования арилгидразинов.

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + NaN_3 \xrightarrow{H_2O} ArN_3 + NaCl + N_2;$$

$$ArNHNH_2 + HNO_2 \xrightarrow{H_2O\text{-}C_2H_5OH} [Ar\text{-}NH\text{-}NH\text{-}N{=}O] + H_2O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow Ar\text{-}N{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + 2H_2O$$

Другой старый и редко употребляемый метод получения арилазидов заключается во взаимодействии пербромидов диазония с аммиаком:

$$ArN_2^{\oplus}Br_3^{\ominus} + 4NH_3 \longrightarrow ArN_3 + 3NH_4Br.$$

При наличии двух или более активирующих электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце арилазиды могут быть получены также и в результате нуклеофильного замещения галогена по механизму S_NAr:

$$2,4\text{-}(O_2N)_2C_6H_3{-}Cl + NaN_3 \xrightarrow[CH_3CN;\ 25^\circ C]{\text{18-краун-6;}} 2,4\text{-}(O_2N)_2C_6H_3{-}N_3 + NaCl\ .$$

20.6.2. СВОЙСТВА АЗИДОВ

Термическая устойчивость азидов уменьшается в ряду: алкилазиды < арилазиды < сульфонилазиды < ацилазиды. Особенно низкой термической стабильностью отличаются азиды с низкой молекулярной массой, в то время как азиды с высокой молекулярной массой сравнительно безопасны в обращении.

20.6.2.а. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЗИДОВ ДО АМИНОВ

Алифатические азиды легко восстанавливаются до аминов с помощью алюмогидрида лития в эфире, ТГФ, ДМЭ. При этом нет никакой необходимости в выделении азидов в чистом виде.

Неочищенный азид сразу же восстанавливают алюмогидридом лития в эфирном растворе:

$$C_6H_{11}Br \xrightarrow[CH_3CN]{N(C_4H_9)_4^{\oplus}N_3^{\ominus}} C_6H_{11}N_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} C_6H_{11}NH_2\ (54\%);$$

$$CH_3(CH_2)_{14}CH_2Br \xrightarrow[CH_3CN]{N(C_4H_9)_4^{\oplus}N_3^{\ominus}} CH_3(CH_2)_{14}CH_2N_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_{14}CH_2NH_2\ (78\%).$$

Восстановление азидов до аминов можно проводить также и каталитически — на палладии и платине. Избирательное восстановление азидной группы в присутствии двойной связи и карбонильной группы может быть осуществлено с помощью катализатора Линдлара:

$$C_6H_5CH{=}CH\text{-}CH_2N_3 + H_2 \xrightarrow[\text{эфир}]{Pd/BaSO_4} C_6H_5CH{=}CHCH_2NH_2.\ (93\%)$$

Алкены удается стереоселективно превратить в азиридины в двухстадийном процессе, где первоначально к двойной связи присоединяют легко доступный иодазид с последующим восстановлением азидной группы с помощью алюмогидрида лития:

$$(H)(R)C{=}C(R)(H) + IN_3 \xrightarrow{CH_2Cl_2} N_3(H)(R)C\text{—}C(R)(H)(I) \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \text{азиридин } (NH;\ H,R\text{—}C\text{—}C\text{—}R,H)$$

Ацилазиды перегруппировываются в изоцианаты, которые далее превращают в первичные амины. Это превращение лежит в основе описанной в гл. 18 перегруппировки Курциуса.

20.6.2.6. 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ АЗИДОВ К АЛКЕНАМ И АЛКИНАМ

Алкилазиды и арилазиды относятся к многочисленному семейству 1,3-диполярофилов, которые вступают в реакцию циклоприсоединения с алкенами (гл. 25). Особенно легко присоединяются азиды по двойной связи, сопряженной со сложноэфирной, нитрильной, нитро-группой или с бензольным кольцом. В результате [4+2]-циклоприсоединения азидов к двойной связи образуется 1,2,3-Δ^2-триазолины:

$$C_6H_5CH{=}CH_2 + C_6H_5N_3 \longrightarrow \text{1-}C_6H_5\text{-5-}C_6H_5\text{-}\Delta^2\text{-1,2,3-триазолин} \xrightarrow[-N_2]{100^\circ C}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)(CH_3)C{=}N{-}C_6H_5$$

$$CH_3OOC{-}CH{=}CH_2 + C_6H_5N_3 \longrightarrow \text{1-}C_6H_5\text{-4-}COOCH_3\text{-}\Delta^2\text{-1,2,3-триазолин} \xrightarrow{90^\circ C}$$

$$\longrightarrow \text{1-}C_6H_5\text{-2-}CHCOOCH_3\text{-азиридин} + N_2$$

(95%)

1,2,3-Δ^2-триазолины термически нестабильны и при нагревании до 90—100°C разлагаются с выделением азота. Енамины и простые эфиры енолов чрезвычайно легко присоединяют азиды, а перегруппировка образующегося триазина приводит к сужению цикла:

$$\text{1-}OCH_3\text{-циклогексен} + ArSO_2N_3 \longrightarrow \text{триазолин (}OCH_3\text{, }SO_2Ar\text{, H)} \xrightarrow[-N_2]{100^\circ C}$$

$$\longrightarrow C_5H_9{-}C(OCH_3){=}NSO_2Ar \xrightarrow[H^+]{H_2O} C_5H_9{-}COOH \ (87\%).$$

1,3-Диполярное [4+2]-циклоприсоединение азидов к алкинам и дегидробензолу приводит к более устойчивым 1,2,3-триазолам:

$$HC{\equiv}C{-}COOCH_3 + C_6H_5N_3 \longrightarrow \text{1-}C_6H_5\text{-4-}COOCH_3\text{-1,2,3-триазол}$$

(67%)

$$\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (дегидробензол)} + C_6H_5N_3 \longrightarrow \text{1-фенилбензотриазол} \quad (88\%)$$

Азиды служат исходными веществами для генерирования чрезвычайно интересных реакционноспособных интермедиатов RN, называемых нитренами. Нитрены являются азотистыми аналогами карбенов и подобно своим углеродным аналогам могут находиться в синглетной $R\ddot{N}$- или триплетной форме — $R\dot{N}\cdot$. Ароматические азиды, ацилазиды и тозилазид при фотолитическом или термическом разложении при 100–150°С дают синглетную форму нитрена. Синглетный нитрен легко превращается в более стабильный триплетный нитрен. Фотолиз азидов в присутствии триплетных сенсибилизаторов приводит прямо к триплетной форме нитрена. Для нитренов, в принципе, характерны те же реакции, что и для карбенов, т.е. присоединение к двойной углерод-углеродной связи и внедрение по связи С–Н. Синглетный нитрен стереоспецифически присоединяется по двойной связи алкенов с образованием производных азиридина с сохранением конфигурации алкена:

$$R\ddot{N} + R^1HC{=}CHR^2 \longrightarrow R^1HC\overset{N-R}{—}CHR^2$$

Эта реакция приобрела значение как ценный метод синтеза соединений ряда азиридина при присоединении к алкенам карбэтоксинитрена: $\ddot{N}-COOC_2H_5$ и фталимидонитрена:

$$\text{циклогексен} + N_3COOC_2H_5 \xrightarrow{t\,°C} \text{7-азабицикло[4.1.0]гептан-}N\text{-}COOC_2H_5 + N_2; \quad (50\%)$$

$$\text{N-азидофталимид} + CH_2{=}CH-COOCH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{h\nu;\ -78°C}$$

$$\longrightarrow \text{(N-фталимидо)}\text{-}N\langle CH_2\text{–}CHCOOCH_3 \rangle \xrightarrow[CH_3OH]{NH_2NH_2\cdot H_2O}$$

$$\longrightarrow H_2C\text{—}CH\text{—}COOCH_3\ (\text{кольцо через } N\text{—}NH_2) + C_6H_4(C{=}O)_2(NH)_2$$

Последовательное радикальное присоединение триплетного нитрена протекает нестереоселективно и приводит к образованию смеси диастереоизомерных продуктов и не имеет поэтому препаративного значения. Для ацилнитренов, тозилнитрена и отчасти арилнитренов характерно внедрение по связи С—Н при sp^3-гибридизованном атоме углерода. Способность внедрения нитрена, как и карбена, по связи С—Н уменьшается в ряду: третичная > вторичная > первичная. Внедрение синглетного нитрена осуществляется стереоселективно с сохранением конфигурации:

$$o\text{-}N_3C_6H_4CH_2\overset{*}{C}H(CH_3)(C_2H_5) \xrightarrow{t\,^\circ C} C_6H_4(CH_2)(NH)\overset{*}{C}(CH_3)(C_2H_5) + N_2$$

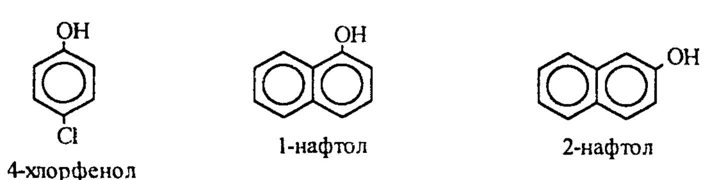
$$o\text{-}N_3C_6H_4\text{–}C_6H_5 \xrightarrow{180^\circ C} \text{карбазол (N–H)}\ (78\%) + N_2$$

Глава 21

ФЕНОЛЫ И ХИНОНЫ

21.1. ВВЕДЕНИЕ

Фенолами называются соединения, у которых гидроксильная группа присоединена непосредственно к ароматическому кольцу бензола. Соединения, содержащие гидроксильную группу у конденсированных ароматических соединений, называют нафтолами, фенантролами, антролами и т.д., например:



4-хлорфенол   1-нафтол   2-нафтол



9-антрол 9-фенантрол

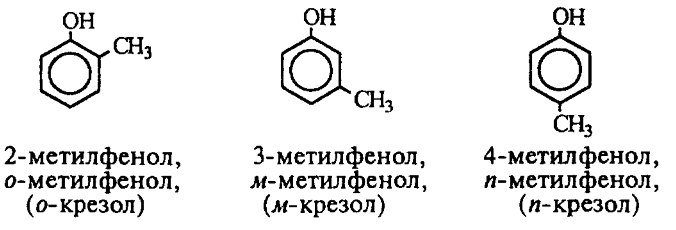
Название этого класса соединений происходит от греческого слова «фено» — «несущий свет». Для бензола, впервые выделенного М. Фарадеем в 1825 г. из светильного газа, было предложено два названия: «бензол» и «фено», отражающее его происхождение из светильного газа. Общепринятым стало название бензол, а другое название было использовано для обозначения радикала C_6H_5, а также для названия гидроксибензола C_6H_5OH, который стали называть фенолом.

Номенклатура фенолов проста и не требует комментариев:

OH — C_2H_5 | OH — F | OH — NO_2

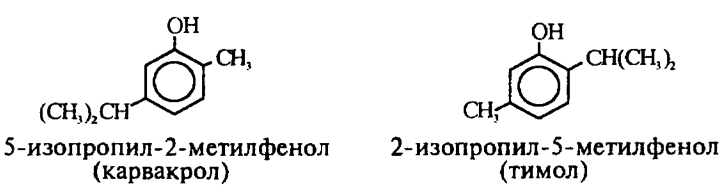
4-этилфенол 3-фторфенол 2-нитрофенол

При наличии нескольких заместителей начало нумерации определяет гидроксильная группа и эти соединения рассматриваются как производные фенола. Многие фенолы имеют тривиальные названия (указанные в скобках), которые сохраняются и в систематической номенклатуре:



2-метилфенол, *о*-метилфенол, (*о*-крезол) 3-метилфенол, *м*-метилфенол, (*м*-крезол) 4-метилфенол, *п*-метилфенол, (*п*-крезол)

При наличии нескольких заместителей начало нумерации определяет гидроксильная группа, и эти соединения рассматриваются как производные фенола:

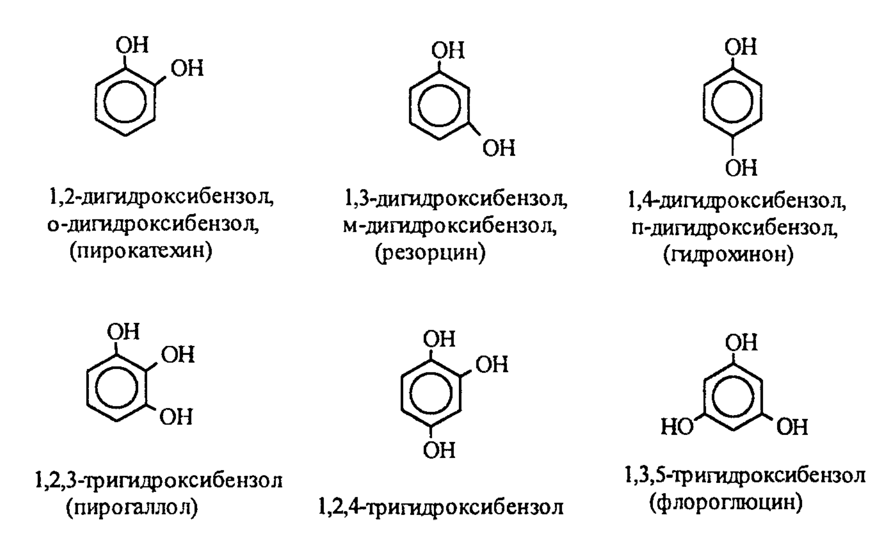


5-изопропил-2-метилфенол (карвакрол) 2-изопропил-5-метилфенол (тимол)

2-метоксифенол,
(гваякол)

4-аллил-2-метоксифенол,
(эвгенол)

Многие двухатомные и трехатомные фенолы имеют тривиальные названия:



1,2-дигидроксибензол, о-дигидроксибензол, (пирокатехин)

1,3-дигидроксибензол, м-дигидроксибензол, (резорцин)

1,4-дигидроксибензол, п-дигидроксибензол, (гидрохинон)

1,2,3-тригидроксибензол (пирогаллол)

1,2,4-тригидроксибензол

1,3,5-тригидроксибензол (флороглюцин)

21.2. ПОЛУЧЕНИЕ ФЕНОЛОВ

21.2.1. ЗАМЕЩЕНИЕ СУЛЬФОГРУППЫ НА ГИДРОКСИЛ

Фенол в небольшом количестве выделяют из каменноугольной смолы, однако коксохимическое производство не может удовлетворить потребности химической промышленности в феноле. Наиболее старый промышленный метод получения фенолов заключается в сплавлении щелочных арилсульфонатов с твердым гидроксидом натрия или гидроксидом калия или со сравнительно легкоплавкой смесью этих гидроксидов при 300–350°C:

$$ArSO_3Na + 2NaOH \xrightarrow{300-350°C} ArONa + Na_2SO_3 + H_2O\ ;$$

$$ArONa + HCl \longrightarrow ArOH + NaCl\ .$$

Этот метод принято называть щелочным плавлением сульфонатов. Хотя точный механизм реакции в расплаве двух ионных соединений неизвестен, ее следует отнести к процессам нуклеофильного ароматического замещения, где гидроксид-ион играет роль нуклеофильного агента, а сульфит-ион — уходящей группы:

$$C_6H_5SO_3^{\ominus} \underset{}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows}} [C_6H_5(OH)(SO_3)]^{\ominus} \longrightarrow C_6H_5OH + SO_3^{2\ominus} \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_5O^{\ominus} + SO_3^{2\ominus} + H_2O$$

При щелочном плавлении бензолсульфоната натрия, меченного атомом углерода I-^{14}C, установлено, что гидроксильная группа вступает к тому же атому углерода, у которого находилась сульфогруппа. Это исключает механизм с участием дегидробензола в качестве интермедиата нуклеофильного замещения, и подтверждением служит образование исключительно 4-метилфенола из *п*-толуолсульфокислоты:

$$4\text{-}CH_3C_6H_4SO_3Na \xrightarrow{72\%\ NaOH-28\%\ KOH;\ 330°C} 4\text{-}CH_3C_6H_4ONa + Na_2SO_3 + H_2O.$$

Для получения самого фенола метод щелочного плавления в настоящее время не используется, но он широко применяется для получения 2-нафтола, резорцина, ализарина и других фенолов.

$$2\text{-}C_{10}H_7SO_3Na \xrightarrow{NaOH;\ 325°C} 2\text{-}C_{10}H_7ONa$$

$$1,3\text{-}C_6H_4(SO_3Na)_2 \xrightarrow{NaOH;\ 340°C} 1,3\text{-}C_6H_4(ONa)_2$$

1) NaOH; $KClO_3$; 200°C
2) $H_3O^{\oplus}$

ализарин
(1,2-дигидроксиантрахинон)

Метод щелочного плавления часто употребляется для замещения одной сульфогруппы на гидроксил в ди- и трисульфокислотах нафтолов и аминонафтолов. В качестве примеров приведем получение так называемых аш-кислоты и гамма-кислоты, широко используемых для получения азокрасителей:

1) NaOH; 180°C
2) H_2SO_4; H_2O

8-амино-1-нафтол-3,6-
дисульфокислота
(аш-кислота)

1) NaOH; 180°C
2) H_2SO_4; H_2O

6-амино-4-гидрокси-
2-нафталинсульфокислота
(гамма-кислота)

21.2.2.ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА НА ГИДРОКСИЛ

Вслед за щелочным плавлением арилсульфонатов был предложен более простой и доступный метод получения фенолов из арилгалогенидов замещением галогена на гидроксил. Арилгалогениды, не содержащие активирующих электроноакцепторных группировок, вступают в реакцию обмена в очень жестких условиях. Однако при нагревании хлорбензола с 15–20%-м водным раствором гидроксида натрия при 360–390°С и давлении 28 мПа (280–300 атм) образуется фенол. На основании экспериментов с хлорбензолом-I^{14}С было показано, что в этих условиях реакция идет по ариновому механизму. Дегидробензол, образующийся из хлорбензола, превращается в фенол за счет присоединения гидроксид-иона, а при присоединении фенолят-иона дает смесь

дифенилового эфира и анионов 2-гидроксибифенила и 4-гидроксибифенила:

Фенолят-ионы, подобно енолят-ионам, представляют собой типичные амбидентные анионы, у которых заряд делокализован между атомом кислорода и атомами углерода в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца. Образование дифенилового эфира, 2-гидрокси- и 4-гидроксибифенилов объясняется амбидентной природой фенолят-иона. Дифениловый эфир при 360–390°C в водном растворе NaOH необратимо гидролизуется в фенол. 2-Гидрокси- и 4-гидроксибифенилы в отличие от дифенилового эфира не подвергаются гидролизу, их суммарное количество среди смолообразных продуктов реакции составляет 20–25%. Из этого следует, что основным путем стабилизации дегидробензола является захват гидроксид-иона с образованием фенола.

Ариновый механизм замещения хлора в неактивированных арилхлоридах на гидроксил под действием гидроксидов щелочных металлов подтверждается также образованием смеси *мета*- и *орто*-метилфенолов в соотношении 3:2 из *орто*-хлортолуола, смеси 1- и 2-нафтолов — как из 1-хлорнафталина, так и из 2-хлорнафталина. В присутствии солей меди (II), играющих роль катализатора, ариновый механизм полностью подавляется из-за резкого ускорения прямого замещения галогена по S_NAr-механизму. Применение солей меди (II) позволяет проводить региоселективное замещение галогена на гидроксил без примеси какого-либо другого изомерного фенола:

$$H_3C-C_6H_4-Cl + 2NaOH \xrightarrow[H_2O]{CuSO_4;\ 190-200^\circ C} H_3C-C_6H_4-ONa + NaCl + H_2O\ ;$$

$$o\text{-}C_6H_4Cl_2 + 4NaOH \xrightarrow[H_2O]{CuSO_4;\ 190°C} o\text{-}C_6H_4(ONa)_2 + 2NaCl + 2H_2O\ ;$$

$$Cl\text{—}C_6H_4\text{—}Cl + 4NaOH \xrightarrow[H_2O]{CuSO_4;\ 175°C} NaO\text{—}C_6H_4\text{—}ONa + 2NaCl + 2H_2O\ .$$

Роль ионов меди в этой реакции до настоящего времени не получила удовлетворительного объяснения.

Введение в молекулу арилгалогенида электроноакцепторных заместителей в *орто*- или *пара*-положения увеличивает скорость обмена галогена на гидроксил в некатализируемой реакции. Для такой реакции на основании многочисленных экспериментальных данных предложен S_NAr-механизм замещения, хотя σ-комплекс Мейзенгеймера не был зафиксирован в процессах обмена галогена на гидроксил:

$$O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}Cl + 2NaOH \xrightarrow{160°C} O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}ONa + NaCl + H_2O\ .$$

(76%)

$$2,4,6\text{-}(O_2N)_3C_6H_2Br + 2NaOH \xrightarrow[H_2O]{0\text{–}20°C} 2,4,6\text{-}(O_2N)_3C_6H_2ONa + NaBr + H_2O\ .$$

(97%)

Накопление электроноакцепторных групп позволяет осуществлять замещение в очень мягких условиях, в отдельных случаях гидролиз удается провести в нейтральной среде:

$$C_6(CN)_5Cl + H_2O \xrightarrow[ТГФ]{50°C} C_6(CN)_5OH + HCl$$

21.2.3. ЗАМЕЩЕНИЕ ДИАЗОГРУППЫ НА ГИДРОКСИЛ

Универсальным методом замены аминогруппы на гидроксил в ароматическом ряду является диазотирование первичного амина с последующим разложением соли диазония в водном растворе серной кислоты:

$$ArNH_2 \xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O]{HNO_2;} Ar\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ HSO_4^{\ominus} \xrightarrow{H_2SO_4;\ H_2O;\ 100°C}$$

$$\longrightarrow ArOH + N_2 + H_2SO_4.$$

Принято считать, что замещение диазогруппы на гидроксил протекает по S_N1-механизму, крайне редко реализующемуся для других реакций в ароматическом ряду. Механизм этой реакции и область ее синтетического применения подробно обсуждаются в гл. 15 (Ч. 2). Наилучшие результаты для получения оптимально высокого выхода фенолов достигается при постепенном введении раствора соли диазония в кипящий раствор серной кислоты. Некоторые наиболее типичные превращения представлены следующими уравнениями:

$$m\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ HSO_4^{\ominus} + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4;\ H_2O;\ 100°C} m\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}OH + N_2 + H_2SO_4$$

(81–86%)

$$o\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ HSO_4^{\ominus} + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4;\ H_2O;\ 100°C} o\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}OH + N_2 + H_2SO_4$$

(80–90%)

$$3,5\text{-}((CH_3)_3C)_2C_6H_3\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ HSO_4^{\ominus} \xrightarrow{H_2SO_4;\ H_2O;\ 100°C} 3,5\text{-}((CH_3)_3C)_2C_6H_3\text{-}OH + N_2 + H_2SO_4$$

(80%)

$$m\text{-}Br\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N\ HSO_4^{\ominus} \xrightarrow{H_2SO_4;\ H_2O;\ 80°C} m\text{-}Br\text{-}C_6H_4\text{-}OH + N_2 + H_2SO_4$$

(78%)

21.2.4. ПОЛУЧЕНИЕ ФЕНОЛА ИЗ ГИДРОПЕРОКСИДА КУМОЛА

Современный промышленный метод получения фенола заключается в кислотно-катализируемом разложении гидропероксида кумола. Исходное вещество для всего цикла превращений — кумол — получается в очень больших количествах при алкилировании бензола пропиленом по Фриделю–Крафтсу:

$$C_6H_6 + CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_3PO_4;\ 250°C;\ 25\ атм} C_6H_5CH(CH_3)_2$$

Далее кумол окисляют кислородом воздуха при 100–130°С до гидропероксида кумола:

$$C_6H_5CH(CH_3)_2 + O_2 \xrightarrow{100-130°C} C_6H_5C(CH_3)_2{-}O{-}OH$$

Эта реакция протекает по цепному, радикальному механизму с участием кумильного радикала. Инициатор радикального превращения отщепляет атом водорода из бензильного положения кумола с образованием достаточно стабильного третичного кумильного радикала. Радикал далее реагирует с кислородом с образованием нового перекисного радикала, который отщепляет атом водорода от исходного кумола с регенерацией кумильного радикала:

$$C_6H_5{-}CH(CH_3)_2 + X^{\bullet} \longrightarrow C_6H_5{-}\dot{C}(CH_3)_2 + HX\ ;$$

$$C_6H_5{-}\dot{C}(CH_3)_2 + \dot{O}{-}\dot{O} \longrightarrow C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}O{-}\dot{O}\ ;$$

$$C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}O{-}\dot{O} + H{-}C(CH_3)_2{-}C_6H_5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}O{-}OH + {}^{\bullet}C(CH_3)_2{-}C_6H_5 \quad \text{и т.д.}$$

Третья, заключительная стадия всего процесса по своему механизму напоминает перегруппировки карбокатионов и аналогична механизму перегруппировки в реакции Байера–Виллигера. Различие заключается в том, что миграция фенила происходит к положительно заряженному атому кислорода:

$$C_6H_5-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-O-OH \xrightleftharpoons{H^{\oplus}} C_6H_5-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-O-\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \left[C_6H_5-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{O} + H_2O \right] \longrightarrow \left[C_6H_5-O-\underset{CH_3}{\overset{\oplus}{C}}-CH_3 \right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O} C_6H_5-O-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-OH + H^{\oplus} \longrightarrow C_6H_5-\underset{H}{\overset{\oplus}{O}}-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-OH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5-OH + CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + H^{\oplus}$$

Разложение гидропероксида кумола до фенола и ацетона проводят в присутствии 1%-й водной серной кислоты при 50–90°С:

$$C_6H_5-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-O-OH \xrightarrow[H_2O]{1\%\text{-я } H_2SO_4;\ 50-90^{\circ}C}$$

$$\longrightarrow \underset{(90\%)}{C_6H_5-OH + CH_3COCH_3}.$$

В целом это очень экономичный способ получения одновременно двух важнейших продуктов — ацетона и фенола. Аналогично в результате окисления *пара-* и *мета*-диизопропилбензолов — побочных продуктов крупнотоннажного производства кумола, образуются бисгидропероксиды. При их разложении получаются соответственно гидрохинон и резорцин:

$$\text{1,3-}C_6H_4(CH(CH_3)_2)_2 \xrightarrow{O_2;\ 100-130^\circ C} \text{1,3-}C_6H_4(C(CH_3)_2\text{-O-OH})_2 \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \text{1,3-}C_6H_4(OH)_2 + 2CH_3COCH_3\ .$$

Теоретически наиболее перспективным промышленным способом получения фенола является окисление бензола кислородом, однако до сих пор не найдено достаточно удобных и дешевых каталитических систем для этого превращения. Бензол может быть окислен до фенола с помощью реактива Фентона — перекиси водорода, содержащей соли железа (II) и железа (III). При этом в результате восстановления H_2O_2 одноэлектронным восстановителем — ионом железа (II) — образуется гидроксильный радикал:

$$Fe^{2\oplus} + HO{-}OH \longrightarrow Fe^{3\oplus} + OH^{\ominus} + HO^{\cdot}$$

Гидроксильный радикал далее присоединяется к бензолу с образованием гидроксилциклогексадиенильных радикалов. Окисление этих радикалов ионом железа (III) приводит к получению фенола, а при димеризации радикалов образуется 1,1[1]-4,4[1]-тетрагидробифенил-4,4[1]-диол, который превращается в бифенил в результате дегидратации:

$$C_6H_6 \xrightarrow{HO^{\cdot}} C_6H_6(OH)^{\cdot} \xrightarrow{Fe^{3\oplus}} C_6H_6(OH)^{\oplus} \longrightarrow C_6H_5OH + H^{\oplus}$$

$$2\,C_6H_6(OH)^{\cdot} \longrightarrow HO(H)C_6H_5{-}C_6H_5(H)OH \longrightarrow C_6H_5{-}C_6H_5 + 2H_2O$$

Выход фенола возрастает при увеличении концентрации ионов железа (II) и при введении других окислителей, например кислорода или ионов меди (II), и резко снижается в присутствии фторид-ионов, связывающих ионы железа (III) и тем самым препятствующих окислению радикальных частиц. Таким образом,

образование фенола из бензола в этом случае происходит в результате гидроксилирования бензольного кольца. Сравнительно низкий выход и образование побочных продуктов не позволяют рекомендовать этот способ для получения замещенных производных фенола. Известно несколько примеров электрофильного гидроксилирования ароматических соединений под действием пероксида водорода и органических перкислот в суперкислых средах:

$$C_6H_6 + HO{-}OH \xrightarrow{FSO_3H} C_6H_5OH \ (56\%);$$

$$1,3,5\text{-}(CH_3)_3C_6H_3 + CF_3CO_3H \xrightarrow[CF_3COOH]{BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O} 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2OH \ (80\%).$$

Однако электрофильное гидроксилирование не приобрело серьезного значения среди других методов введения гидроксильной группы в ароматическое кольцо.

21.3. СВОЙСТВА ФЕНОЛОВ

21.3.1. КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛОВ

Фенолы по строению подобны спиртам, однако они являются намного более сильными кислотами, чем спирты. Для сравнения приведем величины рK_a в воде при 25°С для фенола (10,00) и циклогексанола (18,00). Из этих данных следует, что фенолы на восемь и более порядков по кислотности превосходят спирты:

$$C_6H_5OH + H_2O \rightleftharpoons C_6H_5O^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \quad (pK_a = 10{,}00);$$

$$C_6H_{11}OH + H_2O \rightleftharpoons C_6H_{11}O^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \quad (pK_a = 18{,}00).$$

Диссоциация спиртов и фенолов представляет собой обратимый процесс, для которого положение равновесия количественно характеризуется величиной разности свободных энергий $\Delta G°$ продуктов и исходных веществ. Для определения влияния строения субстрата на положение кислотно-основного равновесия необходимо оценить разницу энергий между кислотой ROH и сопряженным основанием RO^-. Если структурные факторы стабилизируют сопряженное основание RO^- в большей степени, чем кислоту ROH, константа диссоциации возрастает и pK_a соответственно уменьшается. Напротив, если структурные факторы стабилизируют кислоту в большей степени, чем сопряженное основание, кислотность уменьшается, т.е. pK_a возрастает. Фенол и циклогексанол содержат шестичленное кольцо и поэтому структурно похожи, но фенол в 10^8 раз более сильная OH-кислота по сравнению с циклогексанолом. Это различие объясняется большим $+M$-эффектом O^- в феноксид-ионе.

В алкоголят-ионе циклогексанола отрицательный заряд локализован только на атоме кислорода, и это предопределяет меньшую стабильность алкоголят-иона по сравнению с феноксид-ионом. Феноксид-ион относится к типичным амбидентным ионам, т.к. его отрицательный заряд делокализован между кислородом и атомами углерода в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца. Поэтому для феноксид-ионов, как амбидентных нуклеофилов, должны быть характерны реакции не только с участием атома кислорода, но и с участием атома углерода в *орто*- и *пара*-положениях в бензольном кольце (см. раздел 23.3.2).

Стабилизация феноксид-ионов по сравнению с алкоголят-ионами по своей природе аналогична стабилизации другого класса амбидентных анионов — енолят-ионов карбонильных соединений по сравнению с карбанионами алканов. Вместе с тем делокализация заряда в феноксид-ионе происходит в меньшей степени, чем в карбоксилат-ионе, и соответственно фенолы — более слабые кислоты по сравнению с карбоновыми кислотами. Фенолы растворяются в водном растворе гидроксида натрия, но они не реагируют с гидрокарбонатом натрия. Это простейший, хотя и не очень надежный тест, по которому можно различать фенолы и карбоновые кислоты, которые взаимодействуют с гидрокарбонатом натрия с выделением углекислого газа.

Влияние заместителя в бензольном кольце на кислотность фенолов согласуется с представлениями об их электронных эффектах. Электронодонорные заместители понижают, а электроноакцепторные — усиливают кислотные свойства фенолов. В табл. 21.1 приведены данные по кислотности некоторых фенолов в воде при 25°C.

Таблица 21.1

Величины рK_a *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенных фенолов в воде при 25°С

Заместитель	*Орто*	*Мета*	*Пара*
H	10,00	10,00	10,00
CH_3	10,29	10,09	10,26
$C(CH_3)_3$	10,62	10,12	10,23
C_6H_5	10,01	9,64	9,55
OCH_3	9,98	9,65	10,21
$COOC_2H_5$	9,92	9,10	8,34
F	8,73	9,29	9,89
Cl	8,56	9,12	9,41
Br	8,45	9,03	9,37
I	8,51	9,03	9,33
HCO	8,37	8,98	7,61
CN	6,86	8,61	7,97
NO_2	7,23	8,36	7,15
2,4-Динитрофенол		4,07	
2,4,6-Тринитрофенол		0,42	
1-Нафтол		9,39	
2-Нафтол		9,63	
Пентахлорфенол		5,26	
Пентафторфенол		5,5	
Пирокатехин (1,2-дигидроксибензол)		9,34 и 12,6	
Резорцин (1,3-дигидроксибензол)		9,32 и 11,1	
Гидрохинон (1,4-дигидроксибензол)		9,85 и 11,4	

21.3.2. ТАУТОМЕРИЯ ФЕНОЛОВ

Мы уже отмечали тесную аналогию между феноксид-ионом и енолят-ионами. Фенол также является аналогом енола, и между фенолом и его кето-формами 2,4- и 2,5-циклогексадиеноном должны существовать отношения, подобные тем, которые наблюдаются для равновесия кето- и енольной форм кетонов.

$\Delta H^{\circ} = +23$ ккал/моль.

Для самого фенола энтальпия этого равновесия составляет величину порядка 23 ккал/моль, что соответствует логарифму константы равновесия в уравнении Гиббса порядка $9{,}5 \pm 2{,}5$, т.е.

равновесие целиком смещено в сторону фенольной формы. Таким образом, соотношение двух таутомерных форм здесь полностью обратно тому, которое наблюдается для кетонов, где преобладает кето-форма (гл. 17). Это различие не удивительно, если принять во внимание ароматическую стабилизацию бензольного кольца фенола. Для других одно- и двухатомных фенолов бензольного ряда также не удается наблюдать прототропную таутомерию. Для полициклических конденсированных ароматических соединений различие в термодинамической устойчивости фенольной и диеноновой форм резко уменьшается, и для 1-нафтола фенольная форма на 12,5 ккал/моль стабильнее диенона, тогда как для 9-гидроксиантрацена кетоформа антрона уже оказывается термодинамически более стабильной формой:

OH ⇄ O $\Delta H^{\circ} = 12{,}5$ ккал/моль;

OH ⇄ O, H H, антрон $\Delta H^{\circ} = -1{,}4$ ккал/моль.

Для 9-гидроксиантрацена известны обе формы, причем в неполярных растворителях (петролейный эфир, бензол, CCl_4) равновесие сдвинуто в сторону антрона ($K^{20^{\circ}C} = 400$ в бензоле). Устойчивость таутомерных кето-форм возрастает при переходе к полиатомным фенолам. Так, при плавлении 1,4-дигидроксинафталина получается равновесная смесь, содержащая 10% дикетоформы:

OH, OH (90%) ⇄ 150°C ⇄ O, O, H, H, H, H (10%).

Имеются веские аргументы в пользу прототропной таутомерии кето- и фенольной форм для флороглюцина (1,3,5-тригидроксибензола), хотя кето-форма не была зафиксирована спектральными методами. Длительное время не предпринималось попыток фиксации или стабилизации кето-формы фенолов ряда бензола и нафталина и проблема таутомерии фенолов не привлекала внимания исследователей. В 1968 г. В.А. Коптюг с сотр. предложил простой и чрезвычайно эффективный способ стабилизации кето-формы разнообразных фенолов с помощью сильных кислот Льюиса- хлорида или бромида алюминия. Эти жесткие кислоты Льюиса связывают жесткий карбонильный кислород кето-формы в очень стабильный комплекс, который может быть зафиксирован с помощью ПМР- и ИК-спектроскопии. При этом для 1-нафтола, 2-нафтола и фенолов бензольного ряда, содержащих хотя бы одну алкильную группу в *мета*-положении к гидроксилу, равновесие в неполярной среде нацело смещается в сторону кето-формы:

OH — $\xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 20°C]{AlCl_3}$ — O · $AlCl_3$ (H H) ⟷ $O-\overset{\ominus}{A}lCl_3$ (⊕; H H) ;

OH — $\xrightarrow[CH_2Br_2;\ 20°C]{AlBr_3}$ — (H H) O · $AlBr_3$ ⟷ (H H) $O-\overset{\ominus}{A}lBr_3$ (⊕) ;

OH, H_3C, CH_3 — $\xrightarrow[CH_2Br_2]{AlBr_3}$ — O · $AlBr_3$, H_3C, H H, CH_3 ⟷ $O-\overset{\ominus}{A}lBr_3$ (⊕), H_3C, H H, CH_3 .

Эти комплексы можно рассматривать также как биполярные ионы, т.е. как гидроксиаренониевые ионы, образующиеся при протонировании фенолов по бензольному кольцу. Для них должны быть характерны реакции, типичные для аренониевых ионов. Действительно, комплекс 2-нафтола с хлоридом алюминия может быть использован в качестве электрофильного агента в электрофильном ароматическом замещении в бензольном кольце:

$$\text{[2-(AlCl}_3\text{O}^-\text{)-нафталиний-катион]} + C_6H_6 \xrightarrow[C_6H_6]{20^\circ C} \text{4-фенил-2-тетралон} \ (90\%).$$

Кето-енольная таутомерия лежит в основе замещения фенольного гидроксила на аминогруппу, которое происходит при нагревании 1- или 2-гидроксинафталина, сульфопроизводных α- и β-нафтолов, 6- или 8-гидроксихинолинов и других гидроксипроизводных нафталина, антрацена, хинолина с водным раствором сульфита или гидросульфита аммония при 130—150°С:

$$\text{2-нафтол} + NH_4HSO_3 + NH_3 \xrightarrow[H_2O;\ 8\ ч]{150^\circ C} \text{2-нафтиламин}\ (95\%).$$

Эта реакция, открытая Г. Бухерером в 1904 г., применима к одноатомным фенолам ряда нафталина, антрацена и других конденсированных ароматических систем, но в нее практически не вступают одноатомные фенолы бензольного ряда:

$$\text{6-амино-4-гидроксинафталин-2-сульфокислота} + \text{п-толуидин} + NaHSO_3 \xrightarrow[H_2O;\ 30\ ч]{130^\circ C}$$

$$\longrightarrow \text{6-амино-4-(п-толиламино)нафталин-2-сульфокислота}\ (65\%)$$

$$\text{8-гидроксихинолин} + NH_3 + SO_2 \xrightarrow[H_2O;\ 12\ ч]{160^\circ C} \text{8-аминохинолин}\ (90\%).$$

В ряду производных бензола в реакцию вступают многоатомные фенолы, содержащие две или три гидроксильные группы в *мета*-положении:

HO, OH, NH_2 (100%) ← NH_3; SO_2; 20°C / H_2O; 5 ч — HO, OH, OH →

NH_3; SO_2; 40°C / H_2O; 24 сут → HO, NH_2, NH_2 (82%)

Для реакции Бухерера предложен, но строго не доказан механизм, в котором сульфит- или гидросульфит-ион присоединяется в β-положение кето-формы нафтола с образованием β-кетосульфокислоты в качестве интермедиата, который в отдельных случаях был выделен в чистом виде:

OH ⇄ O, H, H — $HSO_3^{\ominus}\overset{\oplus}{N}H_4$ ⇄ O, H, H, H, H, H, SO_3NH_4 ⇄

NH_3 ⇄ [HO NH_2, H, H, H, H, H, SO_3NH_4] ⇄ $-H_2O$ [NH, H, H, H, H, H, SO_3NH_4] ⇄

⇄ NH_2 + NH_3 + SO_2 + H_2O.

Последующее аминирование и отщепление сернистой кислоты приводит к амину. Реакция обратима, и при обработке 1- или 2-аминонафталина и их производных гидросульфитом натрия в воде

при 130–150°С они превращаются в соответствующие фенолы, например:

$$\text{4-амино-1,5-нафталиндисульфокислота (}NH_2, SO_3H, SO_3H\text{)} + H_2O + NaHSO_3 \xrightarrow[H_2O]{110-120^\circ C} \text{4-гидрокси-1,5-нафталиндисульфокислота (}OH, SO_3H, SO_3H\text{) (96\%)}.$$

При наличии трех аминогрупп в *мета*-положении друг к другу для превращения в фенол отпадает необходимость в катализе реакции сульфит-ионом в слабокислой среде:

$$\text{2,4,6-}(H_2N)_3C_6H_2COOH \xrightarrow[H_2O]{100^\circ C} \text{1,3,5-}C_6H_3(OH)_3\ (45-53\%) + CO_2 .$$

21.3.3. С- И О-АЛКИЛИРОВАНИЕ АМБИДЕНТНЫХ ФЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Феноксид-ионы, как типичные амбидентные анионы, способны к реакциям О- и С-алкилирования. В большинстве случаев феноксид-ионы подвергаются региоселективному О-алкилированию независимо от природы радикала и уходящей группы алкилирующего агента. Самые разнообразные жесткие и мягкие алкилирующие агенты дают эфиры фенолов в реакциях со щелочными фенолятами. Наилучшие результаты для О-алкилирования достигаются в диполярных апротонных растворителях, хорошо сольватирующих катионы щелочных металлов:

$$C_6H_5ONa + (CH_3O)_2SO_2 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{20^\circ C} C_6H_5OCH_3\ (96\%);$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4ONa + CH_3(CH_2)_3CH_2Br \xrightarrow[\text{ацетон}]{60^\circ C} p\text{-}O_2NC_6H_4OCH_2(CH_2)_3CH_3\ (80\%);$$

$$C_{10}H_7ONa + BrCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{65°C} C_{10}H_7OCH_2COOC_2H_5 \ (87\%).$$

При О-алкилировании 2,4-дихлорфенолята натрия монохлоруксусной кислотой получается 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, которая используется в качестве гербицида для борьбы с сорняками:

$$2,4\text{-}Cl_2C_6H_3ONa + ClCH_2COOH \longrightarrow 2,4\text{-}Cl_2C_6H_3OCH_2COOH.$$

Если же растворитель избирательно сольватирует кислородный центр феноксид-иона, открывается возможность для С-алкилирования. Кислородный центр феноксид-ионов подвергается избирательной сольватации с помощью водородной связи в воде, трифторэтаноле, феноле. В этих растворителях удается осуществить С-алкилирование феноксид-иона под действием таких мягких алкилирующих агентов, как аллилгалогениды и бензилгалогениды (Н. Корнблюм, 1963 г.):

$$C_6H_5ONa + CH_2{=}CH{-}CH_2Cl \xrightarrow{CH_3OH} C_6H_5{-}O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \ (100\%)$$

$$C_6H_5ONa + CH_2{=}CH{-}CH_2Cl \xrightarrow{H_2O} C_6H_5{-}O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \ (49\%) + o\text{-}(CH_2{-}CH{=}CH_2)C_6H_4{-}OH \ (41\%)$$

$$C_{10}H_7ONa + C_6H_5CH_2Br \xrightarrow[CF_3CH_2OH]{} C_{10}H_7OCH_2C_6H_5 \ (7\%) + 1\text{-}(CH_2C_6H_5)\text{-}C_{10}H_6\text{-}2\text{-}OH \ (85\%)$$

Кислородный центр аниона блокируется в результате избирательной сольватации, и алкилирующий агент атакует другой нуклеофильный центр амбидентного аниона — атом углерода в *орто*-положении по отношению к атому кислорода. Аналогичный результат может быть достигнут за счет блокирования кислородного центра противоионом в сложном ассоциате ионных пар щелочных фенолятов и нафтолятов. Действительно, при алкилировании фенолята натрия в бензоле аллилбромидом образуется 2-аллилфенол, тогда как в ацетоне в тех же условиях получается только аллиловый эфир фенола:

$$C_6H_5O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \xleftarrow[\text{ацетон}]{CH_2{=}CH{-}CH_2Br} C_6H_5ONa \xrightarrow[C_6H_6]{CH_2{=}CH{-}CH_2Br} 2\text{-}(CH_2{-}CH{=}CH_2)C_6H_4OH.$$

По той же причине алюминиевые соли фенолов подвергаются С-алкилированию в *орто*-положение бензольного кольца:

$$C_6H_5OAl(OC_6H_5)_2 + (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{толуол; } C_6H_5OH]{100^\circ C;\ 17\ \text{атм}} 2\text{-}C(CH_3)_3C_6H_4OH + 2,6\text{-}[(CH_3)_3C]_2C_6H_3OH + 2,4,6\text{-}[(CH_3)_3C]_3C_6H_2OH$$

Эта реакция имеет практическое значение для синтеза стерически затрудненных фенолов, используемых в качестве стабилизаторов полимеров против термоокислительной деструкции. Другая возможность С-алкилирования фенолят-ионов открывается в случае пространственно затрудненных фенолов, когда две алкильные группы в *орто*-положении блокируют кислородный центр амбидентного аниона:

$$\text{2,6-}(CH_3)_2C_6H_3ONa + C_6H_5CH_2Br \xrightarrow{C_6H_6} \text{2,6-}(CH_3)_2C_6H_3OCH_2C_6H_5\ (17\%) + \text{6-бензил-2,6-диметилциклогекса-2,4-диенон}\ (34\%)$$

$$\text{2,6-ди-}\mathit{трет}\text{-бутил-4-метилфенолят натрия} + CH_3I \xrightarrow{C_6H_6} \text{2,6-ди-}\mathit{трет}\text{-бутил-4,6-диметилциклогекса-2,4-диенон}\ (80\%).$$

Селективное O-метилирование фенолов достигается при их взаимодействии с диазометаном в эфирном растворе:

$$\text{2-}C_{10}H_7OH + CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \xrightarrow{\text{эфир}} \text{2-}C_{10}H_7OCH_3 + N_2$$

21.3.4. ЭТЕРИФИКАЦИЯ ФЕНОЛОВ

Ариловые эфиры карбоновых кислот нельзя получать прямой этерификацией фенолов карбоновыми кислотами. Обратимая реакция фенола с уксусной кислотой эндотермична в отличие от экзотермичной реакции этерификации спиртов:

$$CH_3COOH + C_6H_5OH \rightleftharpoons CH_3COOC_6H_5 + H_2O\ (\Delta H^\circ = +1{,}5\text{ккал/моль});$$

$$CH_3COOH + C_2H_5OH \rightleftharpoons CH_3COOC_2H_5 + H_2O\ (\Delta H^\circ = -4{,}6\text{ккал/моль}).$$

Ариловые эфиры карбоновых кислот получают ацилированием фенолов или их Na-, K-солей галогенангидридами или ангидридами кислот:

$$\text{п-}HOC_6H_4OH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H_2SO_4;\ 60^\circ C} \text{п-}CH_3C(O)O{-}C_6H_4{-}OC(O)CH_3\ (96{-}98\%)$$

$$p\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}ONa + (CH_3)_3C\text{-}C(=O)Cl \xrightarrow{\text{эфир}} p\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}O\text{-}C(=O)\text{-}C(CH_3)_3\ ;$$

$$o\text{-}HO\text{-}C_6H_4\text{-}COOH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H_2SO_4;\ 60^{\circ}C} o\text{-}CH_3\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}COOH\ .$$

21.3.5. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКОМ КОЛЬЦЕ ФЕНОЛА

Гидроксильная группа относится к числу групп, активирующих электрофильное замещение в ароматическом кольце и направляющих заместитель в *орто-* и *пара* положения. Активирующее влияние гидроксильной группы настолько сильно, что в отдельных случаях реакцию трудно остановить на стадии введения только одного заместителя. Фенолы вступают практически во все типичные реакции электрофильного замещения как с сильными, так и со слабыми электрофильными агентами.

21.3.5.а. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ

Галогенирование фенолов не требует катализа кислотами Льюиса, такими как $FeCl_3$, $FeBr_3$, $AlCl_3$ и др., и легко осуществляется под действием молекулярного галогена. Галогенирование фенола молекулярным бромом или хлором в полярной среде практически невозможно остановить на стадии моногалогенирования, поскольку реагирующей частицей здесь является фенолят-ион. Фенолят-ион содержит очень сильную активирующую группу — анион кислорода и скорость галогенирования фенолят-иона по крайней мере в тысячу раз выше, чем фенола. Галогензамещенный фенол является более сильной кислотой, чем фенол; он легче диссоциирует, что облегчает введение второго и третьего атома галогена в *орто-* и *пара*-положения:

$$C_6H_5O^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{Br_2;\ 5^{\circ}C} \left[\text{6-H-6-Br-циклогексадиен-2,4-он}\ \ Br^{\ominus} \right] \xrightarrow{-HBr} o\text{-}Br\text{-}C_6H_4O^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{Br_2}$$

Бромирование фенола в воде приводит к образованию нерастворимого 2,4,6-трибромфенола. Эта реакция настолько чувствительна, что позволяет обнаружить фенол в концентрации 10^{-5}M в водном растворе. 2,4,6-Трибромфенол взаимодействует еще с одним молем брома с образованием 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенона, окрашенного в желтый цвет:

При обработке продукта этой реакции раствором гидросульфита натрия или другого слабого восстановителя он легко превращается в исходный 2,4,6-трибромфенол. Производные циклогексадиенонов могут быть выделены при бромировании 2,6-ди- и 2,4,6-тризамещенных пространственно затрудненных фенолов:

При бромировании фенола в растворе бромистоводородной кислоты или при хлорировании в соляной кислоте диссоциация полностью подавляется и галогенированию подвергается сам фенол. При этом в зависимости от условий и количества галогена может быть получен *п*-бромфенол или 2,4-дибромфенол:

$$C_6H_5OH + Br_2 \xrightarrow[H_2O]{HBr;\ 5^\circ C} 4\text{-}BrC_6H_4OH\ (81\%) + HBr$$

$$C_6H_5OH + 2Br_2 \xrightarrow[H_2O]{HBr;\ 40^\circ C} 2,4\text{-}Br_2C_6H_3OH\ (87\%) + 2HBr.$$

Аналогичным образом протекает и хлорирование фенола, но здесь получается значительное количество *о*-хлорфенола.

Моногалогензамещенные производные фенолов удобно получать при галогенировании в неполярной среде, что также исключает диссоциацию фенолов:

$$C_6H_5OH + Br_2 \xrightarrow[CS_2]{0^\circ C} 4\text{-}BrC_6H_4OH\ (80\text{–}84\%)$$

$$C_6H_5OH + Cl_2 \xrightarrow[CCl_4]{0^\circ C} 4\text{-}ClC_6H_4OH\ (74\%) + 2\text{-}ClC_6H_4OH\ (26\%).$$

В качестве галогенирующего агента кроме самих галогенов можно использовать комплексы галогенов с диоксаном, ДМФА, а также хлорид или бромид меди (II).

$$C_6H_5OH + CuCl_2 \xrightarrow[\text{ДМФА}]{20^\circ C} 4\text{-}ClC_6H_4OH\ (83\%).$$

$$C_6H_5OH + C_4H_8O_2 \cdot Br_2 \xrightarrow[CHCl_3]{20°C} p\text{-}BrC_6H_4OH\ (88\%).$$

Во всех случаях соотношение *пара/орто*-изомеров при бромировании и иодировании значительно выше, чем при хлорировании.

21.3.5.6. НИТРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ

Нитрование фенолов разбавленной 20–25%-й азотной кислотой приводит к получению смеси *орто-* и *пара*-нитрофенолов:

$$C_6H_5OH \xrightarrow[H_2O]{20\%\ HNO_3;\ 10°C} o\text{-}O_2NC_6H_4OH + p\text{-}O_2NC_6H_4OH.$$

Их легко разделить с помощью перегонки с водяным паром, где летучим оказывается только *орто*-изомер. Летучесть *орто*-нитрофенолов обусловлена образованием прочной внутримолекулярной водородной связи:

$$o\text{-}C_6H_4(O{-}H\cdots O{=}N^{\oplus}{-}O^{\ominus})$$

Даже в таких мягких условиях нитрование сопровождается окислением фенола, и этот процесс становится доминирующим, если для нитрования использовать концентрированную азотную кислоту. Поэтому для получения 2,4,6-тринитрофенола (пикриновой кислоты) используют видоизмененный способ нитрования. Фенол первоначально сульфируют до 4-гидрокси-1,3-бензолдисульфокислоты, а затем нитруют азотной кислотой:

$$C_6H_5OH \xrightarrow{\text{конц. } H_2SO_4;\ 100°C} 2,4\text{-}(SO_3H)_2C_6H_3OH \xrightarrow{HNO_3;\ 0°C}$$

→ [2,4-дисульфо-6-нитрофенол: OH, O_2N, SO_3H, SO_3H] $\xrightarrow{HNO_3;\ 100°C}$ 2,4,6-тринитрофенол: OH, O_2N, NO_2, NO_2 (70%)

Вторая стадия по существу представляет собой электрофильное *ипсо*-замещение сульфогруппы на нитрогруппу. Пикриновая кислота широко применяется в качестве сильного акцептора для получения стабильных комплексов с переносом заряда (донорно-акцепторных комплексов) с конденсированными ароматическими углеводородами, пентаметилбензолом и многими другими ароматическими углеводородами.

Для нитрования фенолов в качестве нитрующего агента кроме азотной кислоты можно использовать ацетилнитрат и N_2O_4, эти реагенты способствуют преимущественному нитрованию в *орто*-положение к гидроксильной группе.

21.3.5.в. СУЛЬФИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ

Моносульфирование фенола серной кислотой приводит к образованию смеси *орто*- и *пара*-изомеров гидроксибензолсульфоксилоты. При 20°С в реакционной смеси содержится 49% *орто*-изомера и 51% *пара*-изомера, тогда как при 120°С доля *пара*-изомера возрастает до 96%:

OH (фенол) — 98%-я H_2SO_4 →
20°C → OH, SO_3H (49%) + OH, SO_3H (51%)
120°C → OH, SO_3H (4%) + OH, SO_3H (96%)

Изменение в соотношении продуктов сульфирования обусловлено обратимостью реакций сульфирования, когда в равновесии преобладает термодинамически более стабильный *пара*-изомер (подробнее см. гл. 13, ч. 2). Сульфирование в *орто*-положение протекает с большей скоростью, но *орто*-гидроксибензолсуль-

фокислота легко гидролизуется на исходные реагенты в отличие от *пара*-изомера, для которого скорость гидролиза мала. Другим примером проявления термодинамического контроля являются данные по сульфированию 2-нафтола:

SO_3H, OH
98%-я H_2SO_4; −10°C
или $ClSO_3H$; −10°C
OH, HO_3S
92%-я H_2SO_4; 100°C
OH
92%-я H_2SO_4; 100°C
SO_3H, OH
92%-я H_2SO_4;
130–140°C
OH, H_3OS, SO_3H

При сульфировании 2-нафтола 98%-й серной кислотой при −10°C в качестве единственного продукта образуется 2-гидроксинафталин-1-сульфокислота, однако при сульфировании 2-нафтола 92%-й серной кислотой при 90−100°C получается смесь 6-гидроксинафталин-2-сульфокислоты и 7-гидроксинафталин-1-сульфокислоты. В более жестких условиях при 120−130°C в смеси преобладает 6-гидрокси-2-нафталинсульфокислота наряду с 3-гидроксинафталин-2,7-дисульфокислотой (R-кислота) — продуктом дисульфирования 2-нафтола.

21.3.5.г. НИТРОЗИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ

Нитрозирование фенолов осуществляется с помощью азотистой кислоты в воде или в уксусной кислоте для тех фенолов, которые совершенно нерастворимы в воде. Нитрозирование фенолов отличается очень высокой региоселективностью в *пара*-положение по отношению к гидроксильной группе. Типичное распределение *орто*- и *пара*-изомеров при нитрозировании можно проиллюстрировать на примере самого фенола:

OH → ($NaNO_2$; HCl / H_2O; 0–5°C) → OH, N=O (para) + OH, N=O (ortho)

15 : 1

Нитрозофенолы в растворах существуют в виде таутомерных смесей нитрозофенола и монооксима хинона, равновесие сильно смещено в сторону монооксимной формы:

OH → (HNO_2) → OH / N=O ⇌ O / N–OH ← (NH_2OH) ← O / O

В химических реакциях *п*-нитрозофенолы проявляют ярко выраженную двойственную реакционную способность. При окислении они превращаются в нитрофенолы, а при взаимодействии с гидроксиламином дают хинондиоксимы:

OH / NO_2 ← (25%-ная HNO_3) ← OH / N=O ⇌ O / N-OH → (NH_2OH) → N-OH / N-OH

Ацетилирование *п*-нитрозофенола приводит к смеси ацетата фенола и оксима, причем ацетат хиноноксима при нагревании изомеризуется в ацетат *п*-нитрозофенола:

OH / N=O → ($(CH_3CO)_2O$) → $OCOCH_3$ / N=O + O / N-$OCOCH_3$ → (*t* °C) → $OCOCH_3$ / N=O

21.3.5.д. АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ ПО ФРИДЕЛЮ–КРАФТСУ

Фенолы алкилируются в кольцо под действием самых разнообразных алкилирующих агентов: алкенов, спиртов и алкилгалогенидов в условиях кислотного катализа. Так как фенолы взаимодействуют с галогенидами алюминия и другими кислотами Льюиса с образованием солей типа $ArOAlCl_2$, в качестве катализаторов предпочитают использовать фтористоводородную, фосфорную кислоты или катиониты КУ-2, дауэкс и другие катионообменные смолы. Таким образом, из *п*-крезола и изобутилена в промышленности получают пространственно затрудненный фенол — 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ионол), который широко применяется для стабилизации полимеров:

$$p\text{-}CH_3C_6H_4OH + (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[100^\circ C]{\text{КУ-2}} 2,6\text{-}[(CH_3)_3C]_2\text{-}4\text{-}CH_3C_6H_2OH \ \text{(ионол)}$$

Аналогично из фенола и изопропилового спирта получается 2,4,6-триизопропилфенол:

$$C_6H_5OH + CH_3CH(OH)CH_3 \xrightarrow{HF;\ 0\text{–}8^\circ C} 2,4,6\text{-}[CH(CH_3)_2]_3C_6H_2OH \ (95\%)$$

Моноалкилирование ароматического кольца, как и другие реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу, отличается низкой региоселективностью и приводит к смеси соизмеримых количеств *орто*- и *пара*-изомеров. Алкилирование обратимо, и в присутствии сильных кислот Льюиса в условиях термодинамического контроля наблюдаются перегруппировки:

$$p\text{-}CH_3C_6H_4OH \xrightarrow{AlCl_3;\ HCl;\ 100^\circ C} p\text{-}CH_3C_6H_4OH\ (20\%) + m\text{-}CH_3C_6H_4OH\ (80\%)$$

Ацилирование фенолов в классических условиях реакции Фриделя—Крафтса комплексом ацилгалогенида и хлорида алюминия также приводит к неудовлетворительным результатам, так как ацилированию подвергается гидроксильная группа фенола. Более эффективна такая модификация этого метода, когда в качестве ацилирующего агента используется комплекс карбоновой кислоты и трехфтористого бора. Ацильная группа при этом вводится практически исключительно в *пара*-положение бензольного кольца. Так, например, фенол при взаимодействии с комплексом уксусной кислоты и BF_3 дает *пара*-гидроксиацетофенон с 95%-м выходом:

OH
+ $CH_3COOH \cdot BF_3$ $\xrightarrow{20°C}$
OH
(95%)
$H_3C—C{=}O$

Наиболее общий метод получения гидроксикетонов ароматического ряда основан на перегруппировке Фриса. К. Фрис в 1908 г. нашел, что ариловые эфиры карбоновых кислот при нагревании с $AlCl_3$ или $AlBr_3$ перегруппировываются в изомерные *орто*- или *пара*-гидроксикетоны. Как правило, в результате перегруппировки образуется смесь *орто*- и *пара*-изомеров без примеси *мета*-изомера:

O
$O—\overset{\|}{C}—CH_2CH_3$
1) $AlCl_3$; $C_6H_5NO_2$; 140°C
2) H_2O; HCl;
OH O
$\overset{\|}{C}—CH_2CH_3$
(35%)
+
OH
$CH_3—CH_2—C{=}O$
(50%)

Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров зависит главным образом от температуры и растворителя. В более жестких условиях преобладает *орто*-гидроксикетон, а при 20–25°С — *пара*-гидроксикетон:

O
$O—\overset{\|}{C}—CH_3$
H_3C
$AlCl_3$; 25°C
$C_6H_5NO_2$
OH
H_3C
$C{=}O$
H_3C
$AlCl_3$; 165 °C
OH O
$\overset{\|}{C}—CH_3$
H_3C

Перегруппировка Фриса часто используется для получения индивидуальных гидроксикетонов. Из ацетилсалициловой кислоты (аспирина) получается 5-ацетил-2-гидроксибензойная кислота, а из *п*-ацетоксибензойной кислоты — 3-ацетил-4-гидроксибензойная кислота:

$$\text{2-}CH_3COO\text{-}C_6H_4\text{-}COOH \xrightarrow[\text{2) HCl; } H_2O\text{; 20°C}]{\text{1) } AlCl_3\text{; } C_6H_5NO_2\text{; 25°C}} \text{5-}CH_3C(=O)\text{-2-}HO\text{-}C_6H_3\text{-}COOH \quad (83\%)$$

$$CH_3COO\text{-}C_6H_4\text{-}COOH \xrightarrow[\text{2) HCl; } H_2O\text{; 0°C}]{\text{1) } AlCl_3\text{; 180°C}} HO\text{-}C_6H_3(COCH_3)\text{-}COOH$$

Механизм перегруппировки Фриса, по-видимому, заключается в межмолекулярном ацилировании *орто-* или *пара*-положения бензольного кольца арилового эфира комплексом второй молекулы сложного эфира и $AlCl_3$ с образованием ацильного производного гидроксикетона и фенола:

$$C_6H_5\text{-}OCOCH_3 + CH_3C(=O)\text{-}OC_6H_5 \xrightarrow{AlCl_3}$$

$$\longrightarrow CH_3\text{-}C(=O)\text{-}C_6H_4\text{-}OCOCH_3 + C_6H_5OH.$$

Перегруппировка завершается межмолекулярным переносом ацильной группы к фенолу:

$$CH_3\text{-}COO\text{-}C_6H_4\text{-}C(=O)\text{-}CH_3 + C_6H_5\text{-}OH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5\text{-}O\text{-}C(=O)\text{-}CH_3 + HO\text{-}C_6H_4\text{-}C(=O)\text{-}CH_3.$$

В отличие от самих фенолов их простые эфиры очень легко подвергаются региоселективному ацилированию по Фриделю—Крафтсу в мягких условиях с образованием *пара*-алкоксиарилкетонов.

Наилучшие результаты достигаются при ацилировании простых эфиров фенолов ацилгалогенидами в хлористом метилене при 0°C в присутствии двух молей $AlCl_3$ или $AlBr_3$:

$$R^1O-C_6H_5 + R^2C(=O)-Cl \xrightarrow[CH_2Cl_2]{AlCl_3;\ 0-5^\circ C} R^1O-C_6H_4-C(=O)R^2 \quad (85-95\%)$$

Реакционноспособные фенолы (обычно двухатомные фенолы, производные резорцина) могут быть ацилированы при взаимодействии с нитрилами и сухим хлористым водородом в присутствии хлорида цинка как слабой кислоты Льюиса (реакция К. Геша, 1915 г.):

$$C_6H_3(OH)_3 + CH_3CN \xrightarrow[\text{эфир; } 0^\circ C]{HCl;\ ZnCl_2} (HO)_3C_6H_2-C(=\overset{\oplus}{N}H_2)-CH_3\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{H_2O;\ 100^\circ C} (HO)_3C_6H_2-C(=O)-CH_3 \quad (74-85\%)$$

$$C_6H_4(OH)_2 + C_6H_5CH_2CN \xrightarrow[\text{эфир; } 0^\circ C]{HCl;\ ZnCl_2} C_6H_5CH_2-C(=\overset{\oplus}{N}H_2)-C_6H_3(OH)_2\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{H_2O;\ 100^\circ C} C_6H_5CH_2-C(=O)-C_6H_3(OH)_2 \quad (60-70\%)$$

Сам фенол и многие другие одноатомные фенолы в условиях реакции Геша дают не кетоны, а соли иминоэфиров $ArOC(R)=N^+H_2\ Cl^-$.

Конденсацию фенолов с фталевым ангидридом в присутствии серной кислоты или хлорида цинка (А. Байер, 1874 г.) следует рассматривать как одну из разновидностей реакции ацилирования

по Фриделю–Крафтсу. В этом случае две молекулы фенола конденсируются с одной молекулой фталевого ангидрида с образованием производных трифенилметана, называемых фталеинами:

H_2SO_4; 120°C

фенолфталеин
(бесцветный лактон)

При рН > 9 водный раствор фенолфталеина окрашивается в малиновый цвет в результате расщепления лактонного цикла и образования дианиона:

При конденсации фталевого ангидрида с резорцином образуется желто-зеленый флуоресцеин, широко используемый в качестве флуоресцирующего средства:

H_2SO_4

флуоресцеин

Индикаторами являются и другие фталеины, получаемые из фталевого ангидрида и *о*-крезола или тимола — крезолфталеин, тимолфталеин и т.д.

21.3.5.е. ФОРМИЛИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ

Разнообразные методы введения формильной группы в ароматическое кольцо (реакции Гаттермана–Коха, Вильсмейера–Хаака и др.) были подробно рассмотрены в гл. 13. В этом разделе из множества методов введения формильной группы в *орто*- и *пара*-положения к гидроксильной группе фенолов будет подробно рассмотрена только реакция К. Реймера—Ф. Тимана (1876 г.). Эта реакция по своему механизму резко отличается от реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце фенолов, поэтому ее целесообразно рассматривать отдельно от других способов формилирования фенолов.

Формилирование фенолов по Реймеру–Тиману достигается при нагревании смеси фенола и большого избытка хлороформа с водным раствором гидроксида натрия при 50–70°С. Выходы альдегидов обычно невелики и редко превышают 30%, однако метод исключительно прост и доступен в практическом отношении. Главное достоинство реакции Реймера–Тимана заключается в преимущественном образовании *орто*-, а не *пара*-изомеров, как это имеет место для реакций Гаттермана и Вильсмейера–Хаака:

$$C_6H_5OH + CHCl_3 + NaOH \xrightarrow[CHCl_3\ -\ H_2O]{60°C} o\text{-}HOC_6H_4CHO\ (20\%) + p\text{-}HOC_6H_4CHO\ (10\%)$$

$$\beta\text{-}C_{10}H_7OH \xrightarrow[H_2O\ -\ CHCl_3]{NaOH;\ CHCl_3;\ 60°C} \text{2-гидрокси-1-нафтальдегид}\ (38–40\%)$$

$$o\text{-}CH_3C_6H_4OH \xrightarrow[H_2O\ -\ CHCl_3]{NaOH;\ CHCl_3;\ 60°C} \text{2-OH-3-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{CHO}\ (20\%) + \text{4-OH-3-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{CHO}\ (8\%)$$

$$\text{индол} \xrightarrow[H_2O\ -\ CHCl_3]{NaOH;\ CHCl_3;\ 60°C} \text{индол-3-CHO}\ (31\%)$$

Механизм этой своеобразной и необычной реакции был сформулирован в классических работах Дж. Хайна по образованию и

изучению реакционной способности дихлоркарбена. Дихлоркарбен — $:CCl_2$ — выполняет роль электрофильного агента по отношению к феноксид-иону, образующемуся в щелочной среде. Предполагаемый механизм реакции Реймера–Тимана может быть представлен следующей последовательностью превращений:

$$CHCl_3 \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons} H_2O + CCl_3^{\ominus} \longrightarrow :CCl_2 + Cl^{\ominus} + H_2O.$$

При проведении реакции в D_2O более 97% дейтерия включается в формильную группу салицилового альдегида. Это означает, что превращение

не осуществляется как внутримолекулярный 1,2-гидридный сдвиг, запрещенный правилами орбитальной симметрии. Хотя анион дихлорметилциклогексадиенона не был выделен в качестве промежу-

точного продукта реакции Реймера–Тимана для самого фенола, приведенный выше механизм имеет экспериментальные доказательства. Для фенолят-ионов, у которых *орто-* или *пара*-положение занято алкильной группой, помимо гидроксибензальдегида другим продуктом реакции всегда оказывается циклогексадиенон, содержащий дихлорметильную группу. Так, например, из *пара*-крезола получается 2-гидрокси-5-метилбензальдегид и 4-метил-4-дихлорметилциклогексадиен-2,5-он примерно в равных количествах:

OH, CH_3 — NaOH; $CHCl_3$; 60°C / $H_2O - CHCl_3$ → OH, CHO, CH_3 (25%) + O, H_3C, $CHCl_2$ (26%).

2,4,6-Триметилфенол образует оба возможных изомерных дихлорметилциклогексадиенона, в которых $CHCl_2$-группа не подвергается гидролизу:

OH, H_3C, CH_3, CH_3 — NaOH; $CHCl_3$; 60°C / $H_2O - CHCl_3$ → O, H_3C, $CHCl_2$, CH_3, CH_3 + O, H_3C, CH_3, H_3C, $CHCl_2$ (77%),

в то время как 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в этих условиях дает, как и следовало ожидать, только один из двух возможных изомеров:

OH, $(CH_3)_3C$, $C(CH_3)_3$, CH_3 — NaOH; $CHCl_3$; 60°C / $H_2O - CHCl_3$ → O, $(CH_3)_3C$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $CHCl_2$ (78%).

Образование аномальных продуктов служит убедительным подтверждением механизма, предлагаемого для нормального направления реакции, приводящего к образованию альдегида после изомеризации и гидролиза дихлорметильной группы. Реакция протекает только в сильно щелочной среде при наличии фенольного гидроксила, тогда как простые эфиры фенолов и диалкиланилины не формилируются в этих условиях. Выходы альдегидов в реакции Рей-

мера–Тимана невелики, так как большая часть дихлоркарбена гидролизуется в водной щелочи с образованием CO и NaCl:

$$:CCl_2 + H_2O \longrightarrow [HO{-}CHCl_2] \xrightarrow{NaOH} CO + 2NaCl + 2H_2O.$$

Кроме того, дихлорметиловый эфир фенола, образующийся в результате атаки дихлоркарбена по кислородному атому амбидентного фенолят-иона, нацело гидролизуется до исходного фенола:

$$C_6H_5O^{\ominus} \xrightarrow{:CCl_2} C_6H_5O{-}\overset{\ominus}{C}Cl_2 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5O{-}CHCl_2 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} C_6H_5O^{\ominus} + HCOO^{\ominus}.$$

21.3.5.ж. КОНДЕНСАЦИЯ ФЕНОЛОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И КЕТОНАМИ

Фенолы реагируют с формальдегидом в водном растворе в присутствии основания с образованием полимерного продукта, получившего название феноло-формальдегидной смолы, карболита или бакелита. В 1909 г. Л. Бакелунд запатентовал способ получения этого первого синтетического высокомолекулярного соединения, которое сразу же нашло широкое применение в различных областях машиностроения, электротехники и быта, например, при изготовлении корпусов телефонов, электрических выключателей и т.д.:

$$n\, C_6H_5OH + n\, HCHO \xrightarrow[H_2O]{NaOH;\ 20\text{–}150^{\circ}C}$$

Структура феноло-формальдегидной смолы

Взаимодействие феноксид-иона с формальдегидом напоминает альдольную конденсацию с той лишь разницей, что роль нуклеофильного агента вместо енолят-иона выполняет амбидентный феноксид-ион, а карбонильным компонентом является формальдегид:

$$C_6H_5O^{\ominus} + H{-}CHO \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \text{2-}(CH_2O^{\ominus})\text{-2-H-циклогексадиенон} + \text{4-}(CH_2O^{\ominus})\text{-4-H-циклогексадиенон}$$

$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$o\text{-}HOC_6H_4CH_2OH \qquad p\text{-}HOC_6H_4CH_2OH$$

Разумеется, образование *орто-* и *пара*-гидроксиметилфенолов можно рассматривать и как электрофильное замещение в ароматическом кольце под действием формальдегида как электрофильного агента. Подобно альдолям, *орто-* и *пара*-изомеры гидроксиметилфенола подвергаются дегидратации с образованием хинонметидов — соединений, родственных *орто-* и *пара*-хинонам:

$$o\text{-}{}^{\ominus}OC_6H_4CH_2{-}OH \xrightarrow{t^{\circ}C} o\text{-хинонметид }(C{=}O,\ {=}CH_2) + OH^{\ominus};$$

$$p\text{-}{}^{\ominus}OC_6H_4CH_2{-}OH \xrightarrow{t^{\circ}C} p\text{-хинонметид }(C{=}O,\ {=}CH_2) + OH^{\ominus}.$$

Последующее присоединение феноксид-иона к хинонметиду представляет собой присоединение амбидентного аниона к α,β-непредельному кетону по Михаэлю:

В результате дальнейшей поликонденсации в *орто-* и *пара*-положение к гидрокси-группе фенола получается трехмерная структура конечного продукта — бакелита. Бакелит представляет собой прозрачную смолу, где линейные звенья связаны «поперечными» связями в *пара*-положениях.

Фенол также конденсируется с ацетоном в кислой среде с образованием так называемого бисфенола А:

бисфенол А

Получено много подобных продуктов конденсации фенолов с кетонами. Они находят применение в качестве антиоксидантов и мономеров для получения эпоксидных смол, получаемых, например, при конденсации бисфенола А с эпихлоргидрином:

$$—CH_2—\underset{O^{\ominus}}{CH}—CH_2—O—C_6H_4—\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}—C_6H_4—O^{\ominus} \quad \text{и т.д.}$$

Эпоксидные смолы широко применяются в современной технике и в быту.

21.3.5.з. КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ФЕНОКСИД-ИОНОВ – РЕАКЦИЯ КОЛЬБЕ

Оригинальный метод введения карбоксильной группы в ароматическое кольцо был открыт Г. Кольбе в 1860 г. При нагревании сухих фенолятов натрия или лития с CO_2 при 150–180°C и давлении 5 атм, образуются натриевые или литиевые соли салициловой кислоты. В аналогичных условиях из фенолятов калия, рубидия и цезия получаются только соли *пара*-гидроксибензойной кислоты:

$$C_6H_5ONa + CO_2 \xrightarrow{180°C;\ 5\ атм} o\text{-}HOC_6H_4COONa \, .$$

$$C_6H_5OK + CO_2 \xrightarrow{200–220°C;\ 5\ атм} p\text{-}HOC_6H_4COOK \, .$$

Такое различие в направлении карбоксилирования Na- и K-солей фенола принято объяснять различием в хелатообразовании этих двух катионов с атомом кислорода CO_2 в переходном состоянии реакции, приводящем к салициловой кислоте. Катионы натрия и, особенно, лития значительно более эффективны по сравнению с катионом калия в способности к образованию координационной связи с атомом кислорода:

$$C_6H_5ONa + CO_2 \rightleftharpoons [\text{хелатный комплекс: } O^{\ominus}\cdots Na^{\oplus}\cdots O^{\ominus}—C{=}O,\ (+)\text{-кольцо}] \longrightarrow o\text{-}HOC_6H_4COONa \, .$$

Предполагается, что для фенолятов калия, рубидия и цезия электрофильная атака осуществляется исключительно в *пара*-поло-

жение без какой-либо координации катиона по атому кислорода. Эта очень распространенная точка зрения на механизм реакции Кольбе все-таки не объясняет исчерпывающим образом диаметрально противоположное поведение фенолятов натрия и калия в этой реакции, так как известно, что катион калия способен к образованию комплексов с кислородными лигандами, например краун-полиэфирами. Более подробное изучение указывает на то, что механизм этой внешне очень простой реакции намного сложнее, чем принято считать.

Безводные моносалицилаты калия и рубидия при нагревании до 200–220°C дают ди-K- и ди-Rb-соли *пара*-гидроксибензойной кислоты и фенол:

$$2\ o\text{-}HOC_6H_4COOK \xrightarrow{200-220^{\circ}C} KO\text{-}C_6H_4\text{-}COOK + C_6H_5OH + CO_2.$$

Дикалиевая соль салициловой кислоты перегруппировывается в дикалиевую соль *пара*-гидроксибензойной кислоты:

$$2\ o\text{-}KOC_6H_4COOK \xrightarrow{220-250^{\circ}C} 2\ KO\text{-}C_6H_4\text{-}COOK.$$

Натриевая соль *пара*-гидроксибензойной кислоты при нагревании превращается в динатриевую соль салициловой кислоты:

$$2\ HO\text{-}C_6H_4\text{-}COONa \xrightarrow{290^{\circ}C} o\text{-}NaOC_6H_4COONa + C_6H_5OH + CO_2.$$

Из этого следует, что карбоксилирование щелочных фенолятов представляет собой обратимую реакцию, и направление ее зависит только от природы катиона. Аналогичные закономерности наблюдаются при корбоксилировании щелочных солей 2-нафтола:

$$2\text{-}C_{10}H_7ONa + CO_2 \xrightarrow{260^{\circ}C;\ 5\ атм} 3\text{-}HO\text{-}C_{10}H_6\text{-}2\text{-}COONa$$

$$2\text{-}C_{10}H_7OK + CO_2 \xrightarrow{250^{\circ}C;\ 5\ атм} 6\text{-}HO\text{-}C_{10}H_6\text{-}2\text{-}COOK$$

В отличие от одноатомных фенолов, двух- и трехатомные фенолы карбоксилируются в более мягких условиях. Так, резорцин карбоксилируется при пропускании CO_2 в водный раствор его дикалиевой соли при 50°С с образованием 2,4-дигидроксибензойной кислоты:

$$\text{1,3-}(KO)_2C_6H_4 \xrightarrow[\text{2) HCl; } H_2O]{\text{1) } CO_2\text{; } H_2O\text{; 50°C}} \text{2,4-}(HO)_2C_6H_3COOH \quad (57\text{–}60\%)$$

При карбоксилировании *мета*-аминофенола образуется *пара*-аминосалициловая кислота, которая под торговым названием ПАСК используется в качестве лекарственного препарата для лечения туберкулеза:

$$\text{3-}H_2NC_6H_4ONa \xrightarrow[H_2O]{NaHCO_3} \text{4-}H_2N\text{-2-}HOC_6H_3COONa$$

21.3.5.и. АЗОСОЧЕТАНИЕ

Фенолы при взаимодействии с солями арендиазония в слабощелочной среде образуют арилазофенолы. Эта реакция получила название азосочетания, она была подробно рассмотрена в гл. 20. В качестве примера приведем здесь получение красителя пунцового 2R, который получается при азосочетании диазотированного *мета*-ксилидина и R-кислоты:

$$CH_3\text{–}C_6H_3(CH_3)\text{–}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + \text{(OH)}C_{10}H_5(SO_3Na)_2 \xrightarrow[H_2O]{pH \sim 10}$$

$$\longrightarrow CH_3\text{–}C_6H_3(CH_3)\text{–}N{=}N\text{–}C_{10}H_4(OH)(SO_3Na)_2$$

пунцовый 2R

21.3.6. ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА АЛЛИЛАРИЛОВЫХ ЭФИРОВ

В 1912 г. Л. Кляйзен открыл интересную и своеобразную перегруппировку аллиловых эфиров фенолов в аллилфенолы, которая стала прототипом для многих родственных сигматропных перегруппировок, приведенных в гл. 26. Аллиловый эфир фенола при нагревании до 200–220°С превращается в *орто*-аллилфенол, т.е. аллильная группа мигрирует в *орто*-положение бензольного кольца:

$$C_6H_5-O-CH_2-CH=CH_2 \xrightarrow{200-220°C} o\text{-}HO-C_6H_4-CH_2-CH=CH_2 \quad (73\%).$$

Если оба *орто*-положения заняты заместителями, то аллильная группа перемещается в *пара*-положение:

$$2,6\text{-}(H_3C)_2C_6H_3-O-CH_2-CH=CH_2 \xrightarrow{220°C} 2,6\text{-}(H_3C)_2\text{-}4\text{-}(CH_2-CH=CH_2)C_6H_2-OH.$$

Установлено, что и *орто*-, и *пара*-перегруппировки являются внутримолекулярными реакциями первого порядка, которые сопровождаются инверсией мигрирующей аллильной группы, т.е. аллильная группа присоединяется к бензольному кольцу своим γ-углеродным атомом:

$$C_6H_5-O-CH_2-CH=CH-CH_3 \xrightarrow{220°C} o\text{-}HO-C_6H_4-CH(CH_3)-CH=CH_2.$$

Из этого следует, что переходное состояние перегруппировки Кляйзена должно быть циклическим шестизвенным. Такое переходное состояние включает шесть π-электронов и является ароматическим, что составляет движущую силу этой термической перегруппировки. На последней стадии происходит изомеризация циклогексадиенона в *о*-аллилфенол. Эта стадия полностью аналогична изомеризации кетона в енольную форму:

циклогексадиенон

изомеризация

2,4-Циклогексадиенон является интермедиатом перегруппировки аллилариловых эфиров. Такой интермедиат может быть выделен при перегруппировке аллилового эфира 2,6-диметилфенола, когда аллильная группа мигрирует в *пара*-положение, поскольку енолизация кетона в фенол в этом случае не может происходить из *орто*-положения. Конечным результатом двух последовательных миграций аллильной группы является сохранение структуры мигрирующей группы:

Циклогексадиенон улавливается в виде аддукта с малеиновым ангидридом, как диенофилом.

Перегруппировка Кляйзена катализируется кислотами. Так, например, *орто*-аллилфенол образуется из фенилаллилового эфира в трифторуксусной кислоте уже при 20°С, а в присутствии хлорида титана (IV) в хлористом метилене — даже при −78°С.

Миграция аллильной группы характерна не только для аллиловых эфиров фенолов. Аллиловые эфиры енолов также подвергаются аллильной перегруппировке. Например, аллилвиниловые

эфиры в результате миграции аллильной группы превращаются в γ, σ-ненасыщенные карбонильные соединения:

$$CH_2{=}CH{-}O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{250^\circ C}$$

$$\rightarrow \left[\text{циклическое переходное состояние: } CH_2 \cdots CH \cdots CH_2,\ O \cdots CH \cdots CH_2 \right]^{\neq} \rightarrow CH_2{=}CH{-}CH_2CH_2C(=O)H \quad (50\%)$$

$$CH_2{=}CH{-}O{-}CH(CH{=}CH_2)_2 \xrightarrow{200^\circ C} CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2CH_2{-}C(=O)H\ .$$

Все эти перегруппировки в рамках современной терминологии определяются как [3,3]-сигматропные. Механизм сигматропных перегруппировок с позиций орбитальной симметрии подробно проанализирован в гл. 26.

21.3.7. ОКИСЛЕНИЕ ФЕНОЛОВ

Окисление пространственно незатрудненных фенолов относится к числу сложных, многостадийных процессов, механизм которых мало изучен. Очевидно лишь то, что механизм окисления может сильно меняться в зависимости от природы одно- или двухэлектронного окислителя. Сам фенол при окислении двухэлектронным окислителем — дихроматом натрия или MnO_2 в серной кислоте образует с удовлетворительным выходом *пара*-хинон:

$$C_6H_5OH \xrightarrow[H_2SO_4\ -\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7} O{=}C_6H_4{=}O\ .$$

п-хинон

Предполагают, что первоначально из фенола и хромовой кислоты получается фениловый эфир хромовой кислоты, который затем отщепляет анион $HCrO_3^-$ с образованием карбокатиона, стабилизирующегося при гидратации до гидрохинона, который далее окисляется до хинона:

$$\xrightarrow{-HCrO_3^{\ominus}} \xrightarrow{HOH} + H^{\oplus}$$

$$\xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7}$$

Универсальным одноэлектронным окислителем фенолов является соль Фреми — нитрозодисульфонат калия — редкий пример стабильного неорганического нитроксильного свободного радикала, полученного впервые еще в 1845 г. Окисление фенолов солью Фреми идет в очень мягких условиях по радикальному механизму и приводит к *пара*-хинонам с выходами, близкими к количественному:

$$\xrightarrow[H_2O]{(KO_3S)_2NO\cdot;\ 20^\circ C} \quad (97\%)$$

Ароматические амины гладко окисляются солью Фреми до *пара*-хинонов.

$$\xrightarrow[H_2O\ -\ \text{ацетон}]{(KO_3S)_2NO\cdot;\ 20^\circ C} \quad (96\%)$$

Соль Фреми легко доступна и получается в настоящее время следующим образом:

$$NaNO_2 + Na_2S_2O_5 + CH_3COOH \xrightarrow[H_2O]{0-5^\circ C} (NaO_3S)_2N{-}OH + CH_3COONa;$$

$$3(NaO_3S)_2N{-}OH + KMnO_4 \xrightarrow[H_2O]{0-20^\circ C} 3(NaO_3S)_2NO\cdot + MnO_2 + KOH + H_2O;$$

$$2(NaO_3S)_2NO\cdot + 4KCl \xrightarrow[H_2O]{0-5^\circ C} 2(KO_3S)_2NO\cdot + 4NaCl.$$

Самый простой и удобный способ получения *орто-* и *пара*-бензохинонов состоит в окислении соответственно пирокатехина и гидрохинона. В качестве окислителей можно использовать самые разнообразные реагенты: дихромат натрия, гексацианоферрат (III) калия, перкислоты, оксид серебра, диоксид свинца и ряд других окислителей:

$$\text{гидрохинон} \xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7;\ 30^\circ C} \text{1,4-бензохинон}\ (86–92\%).$$

Аналогично ведут себя и *пара*-аминофенолы:

$$\text{4-амино-3-хлорфенол} \xrightarrow[H_2SO_4 - H_2O]{Na_2Cr_2O_7;\ 10^\circ C} \text{2-хлор-1,4-бензохинон}\ (83\%).$$

Удовлетворительные результаты при получении *орто*-бензохинона из пирокатехина достигаются в том случае, если в качестве окислителя используется оксид серебра в эфире в присутствии сульфата натрия для связывания выделяющейся при окислении воды:

$$\text{пирокатехин} \xrightarrow[\text{эфир}]{Ag_2O;\ 0^\circ C} \text{1,2-бензохинон}.$$

Хиноны, содержащие электроноакцепторные заместители — 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон (хлоранил) или 2,3,5,6-тетрациано-1,4-бензохинон служат превосходными окислителями для превращения двух- и трехатомных фенолов в хиноны, например:

$$\text{2,3-диметил-1,4-нафталиндиол} + \text{хлоранил} \xrightarrow[C_6H_6]{80^\circ C} \text{2,3-диметил-1,4-нафтохинон} + \text{тетрахлоргидрохинон}$$

Окисление двухатомных фенолов до 1,4- или 1,2-хинонов осуществляется в несколько стадий, включающих образование анион-радикалов и радикалов. Механизм этой важной в теоретическом

отношении модельной реакции будет рассмотрен в разделе «Хиноны».

Механизм окисления фенолов, содержащих в обоих *орто*-положениях и *пара*-положении алкильные, арильные или алкоксильные группы, тщательно изучен. Е. Мюллер (1953 г.) и независимо от него К. Кук обнаружили, что при окислении 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола гексацианоферратом(III) калия $K_3Fe(CN)_6$ в бинарной системе бензол—вода в инертной атмосфере образуется устойчивый радикал одновалентного кислорода — три-*трет*-бутилфеноксил, окрашенный в синий цвет:

OH; $(CH_3)_3C$; $C(CH_3)_3$; $C(CH_3)_3$ $\xrightarrow[C_6H_6\ -\ H_2O;\ \text{аргон}]{K_3Fe(CN)_6;\ NaOH}$ O•; $(CH_3)_3C$; $C(CH_3)_3$; $C(CH_3)_3$.

Этот радикал находится в мономерной форме в 0,1 молярном растворе в бензоле или эфире, а также в кристаллическом состоянии. Он очень чувствителен к действию кислорода воздуха, оксида азота (IV), оксида азота (II) и других радикальных частиц. Окисление пространственно затрудненных фенолов до феноксильных (ароксильных) радикалов осуществляется под действием гексацианоферрата (III) калия в бинарной системе бензол-вода, диоксида свинца PbO_2, оксида серебра, соли Фреми или другого одноэлектронного окислителя в индифферентной среде:

$(CH_3)_3C$; HO; $(CH_3)_3C$; N; $C(CH_3)_3$; O; $C(CH_3)_3$ $\xrightarrow[\text{эфир}]{PbO_2;\ 20°C;\ \text{аргон}}$

$\longrightarrow$ $(CH_3)_3C$; •O; $(CH_3)_3C$; N; $C(CH_3)_3$; O; $C(CH_3)_3$

(70–80%)
индофеноксил

Феноксильные радикалы, содержащие в обоих *орто*- и *пара*-положениях третичные алкильные группы, мономерны и не про-

являют тенденции к образованию димеров в растворе. С другой стороны, феноксильные радикалы, содержащие фенильную или алкоксильную группу в *орто*- или *пара*-положениях к радикальному центру, проявляют ярко выраженную тенденцию к образованию димеров. Так, например, при окислении 2,4,6-трифенилфенола гексацианоферратом (III) калия получается (с выходом 95%) димер, который в 0,01%-м бензольном растворе при 20°C диссоциирован только на 10%. Радикалы с алкоксильной группой в *пара*-положении более стабильны и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метоксифеноксил в 3%-м растворе в бензоле мономерен на 70–75%.

При окислении фенолов образуется несколько различных форм димеров в результате образования новых связей C–C между *орто-орто*, *орто-пара*- и *пара-пара*-положениями исходных радикалов, а также новых C–O связей между атомом кислорода одного радикала и *орто*-положением другой радикальной частицы. Всего, таким образом, образуется потенциально не менее пяти различных типов димеров, которые находятся в равновесии с исходным феноксильным радикалом, например для монозамещенного фенола:

и т.д.

Димеры, возникающие в результате рекомбинации радикалов с образованием новой C–C-связи, называются хинолидами. Хинолиды далее изомеризуются с образованием изомерных дигидроксибифенилов. Другой тип димеров, содержащих центральную связь C–O, носит название хиноловых эфиров. Образование хиноловых эфиров свойственно для многих пространственно затрудненных феноксильных радикалов, например для 2,4,6-трифенилфеноксила; 2,6-ди-*трет*-бутил-4-фенилфеноксила; 2,6-ди-*трет*-бутил-4-алкоксифеноксилов и т.д. Хиноловые эфиры могут быть получены прямым окислением соответствующих пространственно затрудненных фенолов:

$K_3Fe(CN)_6$; KOH; аргон
C_6H_6 –H_2O

В растворе при нагревании они диссоциируют на радикалы. Хинолидная форма димера образуется в том случае, когда *пара*-положение или одно из *орто*-положений феноксила не замещено. Другими словами, хинолиды получаются при окислении 2,4- и 2,6-диалкилфенолов с последующей димеризацией образующихся феноксильных радикалов:

PbO_2; аргон
эфир

димеризация

PbO_2; аргон
эфир

дифенохинон

Дальнейшее окисление хинолидного димера или его таутомерной формы — дигидроксибифенила — приводит к образованию дифенохинона.

Таким образом, производные дифенохинона являются главными конечными продуктами окисления 2,6-диалкилфенолов такими окислителями, как PbO_2, Ag_2O, $K_3Fe(CN)_6$.

Димеризация как способ стабилизации радикалов характерна для феноксильных радикалов, содержащих в *орто-* и *пара*-положениях арильные или *трет*-алкильные группы. Феноксилы, имеющие в *пара*-положении к радикальному центру первичную или вторичную алкильную группу с α-водородным атомом, стабилизируются в результате диспропорционирования. Так, например, феноксильный радикал, образующийся при окислении ионола диоксидом свинца или гексацианоферратом (III) калия, диспропорционирует с образованием фенола и метиленхинона:

PbO_2; аргон, эфир; диспропорционирование

метиленхинон

Метиленхинон малоустойчив и превращается в 1,2-*бис*(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)этан и стильбенхинон.

PbO_2; аргон

стильбенхинон

Дифенол далее легко окисляется PbO_2 до стильбенхинона. Подобный тип превращения характерен и для других феноксилов, содержащих алкильную группу с α-водородом в *пара*- или *орто*-положении (2,6-ди-*трет*-бутил-4-этилфенола; 2,6-ди-*трет*-бутил-4-изопропилфенола и т.д.).

Среди многочисленных стабильных ароксильных радикалов, вероятно, наиболее известен радикал, называемый гальвиноксилом. Этот радикал получается при окислении замещенного дифенилметана PbO_2 в эфире:

$$\text{HO}-[2,6\text{-}((CH_3)_3C)_2C_6H_2]-CH_2-[3,5\text{-}(C(CH_3)_3)_2C_6H_2]-\text{OH} \xrightarrow[\text{эфир; 20 °C; 8 ч}]{PbO_2\text{; аргон}}$$

$$\longrightarrow \cdot O-[2,6\text{-}((CH_3)_3C)_2C_6H_2]-CH{=}[3,5\text{-}(C(CH_3)_3)_2\text{-циклогексадиенон}]{=}O$$

(63%)

гальвиноксил

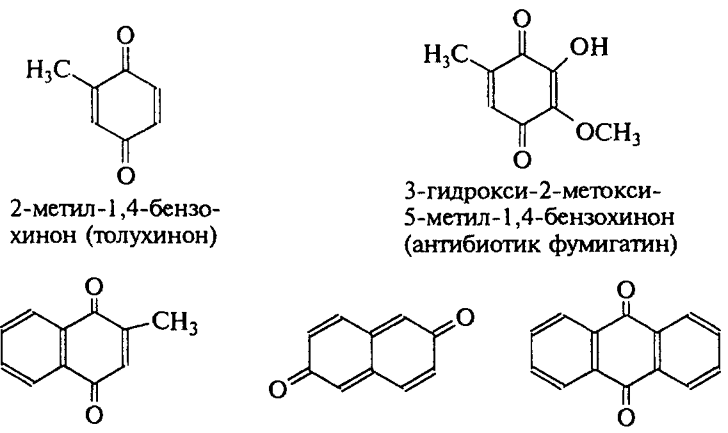
Этот радикал окрашен в темно-синий цвет и очень медленно реагирует с кислородом. Он иногда используется для улавливания других, менее стабильных радикалов. Стабильные ароксильные радикалы играют важную роль в процессах ингибирования старения и разрушения полимеров, поскольку фенолы выполняют роль ловушек инициаторов радикальных процессов старения полимеров.

21.4. ХИНОНЫ

Хиноны по своей структуре являются циклогексадиенонами, но их название происходит от ароматических углеводородов: бензохинон — от бензола, толухинон — от толуола, нафтохинон — от нафталина и т.д. Цифры в начале названия обозначают положение двух карбонильных групп:

1,2-бензохинон (*орто*-бензохинон)

1,4-бензохинон (*пара*-бензохинон)



2-метил-1,4-бензохинон (толухинон)

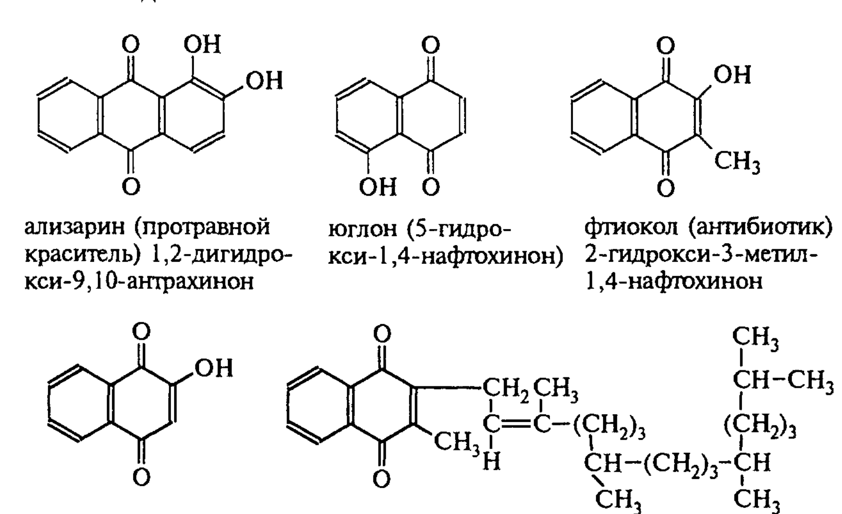
3-гидрокси-2-метокси-5-метил-1,4-бензохинон (антибиотик фумигатин)

2-метил-1,4-нафтохинон

2,6-нафтохинон

9,10-антрахинон

Многие производные хинонов составляют важную группу природных веществ — красителей, пигментов, антибиотиков, витаминов и т.д.:



ализарин (протравной краситель) 1,2-дигидрокси-9,10-антрахинон

юглон (5-гидрокси-1,4-нафтохинон)

фтиокол (антибиотик) 2-гидрокси-3-метил-1,4-нафтохинон

2-гидрокси-1,4-нафтохинон (действующее начало хны)

витамин K_1 (филлохинон)

убихинон (коэнзим Q_{10})

эхинохром А (пигмент морского ежа)

Производные 9,10-антрахинона широко используются в качестве синтетических антрахиноновых красителей для хлопка, шерсти и синтетических волокон. Эти красители отличаются яркостью цвета, высокой термической и фотохимической устойчивостью. В качестве примера приведены формулы некоторых антрахиноновых красителей:

индантреновый синий Р для хлопка (индантрен)

бриллиантовый красный для полиэфирных волокон

Индантрен получают из 2-аминоантрахинона и его производных, например:

$$2\ \text{(1-аминоантрахинон)} \xrightarrow[220\text{–}250^\circ C]{KOH;\ KClO_3} \text{индантрен}\ (55\%)$$

21.4.1. ПОЛУЧЕНИЕ ХИНОНОВ

Хиноны получают окислением одно- и двухатомных фенолов, аминов и диаминов ароматического ряда. Самый удобный способ получения хинонов заключается в окислении одноатомных фенолов солью Фреми — нитрозодисульфонатом калия. Эта реакция осуществляется в исключительно мягких условиях в водном спирте или ацетоне, выход обычно превышает 90%.

$$C_6H_5OH \xrightarrow[\text{вода — ацетон}]{(KO_3S)_2NO\cdot} [C_6H_5O\cdot] \xrightarrow{(KO_3S)_2NO\cdot}$$

$\longrightarrow$ [intermediate: H, $O-N(SO_3K)_2$] $\longrightarrow$ [1,4-benzoquinone] $+ HN(SO_3K)$ (97%)

Приведенный на этой схеме циклогексадиеноновый интермедиат был выделен, что доказывает механизм одноэлектронного окисления фенолов солью Фреми. Другим одноэлектронным окислителем фенолов является карбонат серебра. Этот реагент, согласно данным последних лет, особенно пригоден для окисления 1,2-дигидроксибензола и его производных до *орто*-хинона:

$$\text{OH, OH} \xrightarrow[\text{бензол}]{Ag_2CO_3} \text{O, O} \quad (100\%)$$

Уникальным реагентом для получения *орто*-хинонов из одноатомных фенолов оказался $(C_6H_5SeO)_2O$. Его применение ограничивается только доступностью реагентов на основе селена:

$$\text{R, OH} \xrightarrow{(C_6H_5SeO)_2O} \text{R, O, O} \quad (50-60\%)$$

Для окисления фенолов, ароматических аминов и гидрохинонов до 1,4-бензохинонов и 1,4-нафтохинонов часто используют реагенты на основе хрома (VI). К ним относятся оксид хрома (VI) в уксусной кислоте или реагент Килиани (дихромат натрия и серная кислота), однако выходы хинонов, как правило, ниже, чем при окислении солью Фреми или карбонатом серебра:

$$NH_2, CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4 - H_2O]{Na_2Cr_2O_7;\ 5^\circ C} O, CH_3, O \quad (44\%)$$

$$OH, OH \xrightarrow[H_2SO_4 - H_2O]{Na_2Cr_2O_7;\ 30^\circ C} O, O \quad (90\%)$$

1,4-нафтохинон, 9,10-антрахинон и 9,10-фенантренхинон могут быть получены прямым окислением углеводородов оксидом хрома (VI) в уксусной кислоте или дихроматом натрия в серной кислоте:

CH_3 $\xrightarrow[CH_3COOH]{CrO_3}$ O, CH_3, O (38–42%)

$\xrightarrow[H_2SO_4;\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7;\ 80–100°C}$ O, O (44–48%)

$\xrightarrow[CH_3COOH]{CrO_3}$ O, O (86%)

В промышленности тот же самый результат достигается при окислении кислородом в присутствии оксида ванадия (V) как катализатора. Таким способом можно получать антрахинон и фенантренхинон:

$+ O_2$ $\xrightarrow[320–390°C]{V_2O_5}$ O, O (70–80%)

9,10-Антрахинон получают также ацилированием бензола фталевым ангидридом по Фриделю-Крафтсу с последующей циклизацией *орто*-бензоилбензойной кислоты:

O, C, O, C, O $+$ $\xrightarrow[C_6H_6]{AlCl_3;\ 70°C}$ O, C, COOH (93%)

(85–90%)

H_2SO_4; 100°C

Это один из самых простых и старых способов промышленного получения антрахинона.

21.4.2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХИНОНОВ

21.4.2.а. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ХИНОНОВ

Наиболее важной реакцией хинонов является их восстановление до двухатомных фенолов. Восстановление хинонов осуществляется в две стадии. На первой стадии в результате одноэлектронного восстановления образуются анион-радикалы, которые называют также семихинонами. Эти частицы могут быть легко зарегистрированы с помощью ЭПР-спектроскопии. На второй стадии анион-радикал присоединяет еще один электрон с образованием дианиона двухатомного фенола:

$+\bar{e}$ $+\bar{e}$

семихинон

Способность хинона восстанавливаться до двухатомного фенола, т.е. свойство его как окислителя, оценивается с помощью нормального редокс-потенциала, определяемого из уравнения Нернста для реакции

$+ 2\bar{e} + 2H^+$

$$E = E^\circ + \frac{2{,}303RT}{n \cdot F} \cdot \lg \frac{[\text{хинон}] \cdot [H^{\oplus}]^2}{[\text{гидрохинон}]}$$

$$\text{при } 25°\text{C } E = E° - 0{,}059\text{pH} + 0{,}296 \lg \frac{[\text{хинон}]}{[\text{гидрохинон}]}$$

Величина $E°$ представляет собой нормальный потенциал, характерный для каждой системы хинон—гидрохинон, при равных концентрациях хинона и гидрохинона и концентрации ионов водорода, равной единице. Таким образом, $E°$ является количественной характеристикой окислительной способности хинона. В табл. 21.2 приведены значения нормальных редокс-потенциалов $E°$ для некоторых хинонов в воде при 25°С.

Таблица 21.2

Величины нормальных редокс-потенциалов $E°$ некоторых хинонов в воде при 25°С (в мВ)

Хинон	$E°$	Хинон	$E°$
1,2-бензохинон	783	2,3-дихлор-1,4-нафтохинон	499
1,4-бензохинон	700	9,10-антрахинон	130
2-метил-1,4-бензохинон	645	1,4-антрахинон	400
2-хлор-1,4-бензохинон	713	9,10-фенантренхинон	440
1,2-нафтохинон	566	1,4-фенантренхинон	520
1,4-нафтохинон	470	1,6-пиренхинон	610
2,6-нафтохинон	758	2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон	740
2-метил-1,4-нафтохинон	422	дифенохинон	954

Из данных, представленных в табл. 21.2, следует, что 1,2-хиноны более сильные окислители, чем 1,4-хиноны, а бензохиноны превосходят по окислительной способности хиноны нафталинового ряда, которые в свою очередь превосходят антрахиноны и фенантренхиноны. Электроноакцепторные группы усиливают окислительные свойства хинонов. Отметим попутно, что величины редокс-потенциалов коррелируют с энергией НСМО хинона. Высокие редокс-потенциалы хинонов определяются тем, что восстановление хинона в двухатомный фенол сопровождается превращением ненасыщенного кетона в ароматическое соединение.

Восстановление хинонов до двухатомных фенолов осложняется образованием хингидрона — аддукта состава 1 : 1 между хиноном и двухатомным фенолом. Хингидрон может быть окислен до хинона или нацело восстановлен до гидрохинона:

Окрашенный в темно-зеленый цвет хингидрон представляет собой классический пример молекулярных комплексов, где один компонент служит донором, а другой — является акцептором электрона. Такие комплексы, где происходит перекрывание ВЗМО донора и НСМО акцептора, получили название комплексов с переносом заряда. К ним относятся π-комплексы ароматических соединений с галогенами, катионами серебра и ртути, 1,3,5-тринитробензолом, пикриновой кислотой. Комплексы галогенов или тетрацианоэтилена с *n*-донорами (спиртами, простыми эфирами) или π-донорами (алкенами или алкинами), также следует рассматривать как комплексы с переносом заряда. В кристаллах хингидрона молекулы хинона и гидрохинона чередуются и располагаются в двух параллельных плоскостях друг над другом. Стабильность комплексов с переносом заряда определяется различием в энергетических уровнях ВЗМО донора и НСМО акцептора (гл. 2, ч. 1). Комплексы с переносом заряда часто интенсивно окрашены. Так, например, тетрацианоэтилен или 1,3,5-тринитробензол образует с дуролом (1,2,4,5-тетраметилбензолом) комплекс, окрашенный в красный цвет. Окраска комплексов обусловлена переносом заряда от ароматического донора к акцептору, хотя степень переноса заряда невелика и редко превышает 0,1 заряда электрона.

Восстановление хинонов до двухатомных фенолов проводят с помощью самых разнообразных восстановителей, среди которых в лабораторных условиях предпочтение отдается дитиониту натрия $Na_2S_2O_4$ в щелочной среде:

Помимо дитионита натрия в качестве восстановителей употребляются алюмогидрид лития и боргидрид натрия, хлорид олова (II) в соляной кислоте, цинк в уксусной кислоте и др. В промышленности восстановление 1,4-бензохинона до гидрохинона осуществляется с помощью оксида серы (IV) и железа в воде при 70–80°C:

SO_2; H_2O; Fe; 70–80°C / H_2O

9,10-Антрахинон при восстановлении дитионитом натрия образует 9,10-антрадиол (антрагидрохинон):

1) $Na_2S_2O_4$; NaOH / 2) HCl; H_2O

При восстановлении 9,10-антрахинона оловом в смеси соляной и уксусной кислот получается антрон — простейший кетон ряда антрацена:

Sn; HCl / CH_3COOH

антрон

Восстановление антрахиноновых и других кубовых красителей дитионитом натрия в щелочной среде используется для перевода этих нерастворимых в воде соединений в так называемую лейкоформу, которая в виде динатриевой соли хорошо раство-

рима в воде. Таким образом, например, упомянутый выше индантрен восстанавливают в тетрагидропроизводное, имеющее четыре фенольных гидроксила. Это лейкопроизводное хорошо растворимо в воде. Хлопчатобумажную ткань пропитывают раствором лейкоформы и выдерживают на воздухе. Лейкоформа окисляется кислородом до исходного красителя. Такой способ крашения гарантирует однородность окраски ткани. Он применяется при крашении индигоидными и другими кубовыми красителями:

$$\text{индиго} \underset{O_2}{\overset{+2\bar{e};\ +2H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} \text{лейкоформа}$$

индиго лейкоформа

21.4.2.6. ХИНОНЫ КАК ДЕГИДРИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Легкость восстановления хинонов до фенола открывает возможность для их использования в качестве дегидрирующих агентов. Для этой цели выбирают хиноны с высоким окислительно-восстановительным потенциалом, такие как 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон (хлоранил); 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (ДДХ), дифенохинон. 1,2-Хиноны ввиду нестабильности практически не используются в качестве дегидрирующих агентов. Дегидрированию подвергаются дигидроароматические соединения ряда бензола и тетрагидропроизводные ряда нафталина, антрацена, гетероциклических соединений, тропилиден и т.д.:

$$\text{тетралин} + \text{хлоранил} \xrightarrow[C_6H_6;\ 80°C]{} \text{нафталин} + \text{тетрахлоргидрохинон}$$

$$\text{тропилиден} + \text{хлоранил} \xrightarrow[C_6H_6]{HBF_4} C_7H_7^{\oplus}\,BF_4^{\ominus} + \text{тетрахлоргидрохинон}$$

Дегидрирование с помощью хинонов обычно проводят в бензоле, так как образующийся двухатомный фенол нерастворим в бензоле, что можно использовать для контроля за ходом реакции. Механизм дегидрирования углеводородов заключается в отщеплении хиноном гидрид-иона с образованием карбокатиона, который стабилизируется отщеплением протона. Поэтому дегидрированию подвергаются углеводороды, которые при отщеплении гидрид-иона образуют сравнительно стабильные карбокатионы.

21.4.2.в. ХИНОНЫ КАК α,β-НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ КЕТОНЫ

1,4-Хиноны представляют собой типичные α,β-ненасыщенные кетоны и для них характерны реакции 1,2- и 1,4-присоединения к сопряженной системе (см. гл. 16). 1,4-Бензохинон присоединяет хлористый водород в 1,4-положение с образованием 2-хлоргидрохинона:

2-Хлоргидрохинон окисляется исходным хиноном до 2-хлор-1,4-бензохинона, который вновь присоединяет HCl с образованием 2,3-дихлоргидрохинона:

Этот прием используется для синтеза 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (ДДХ).

Вместе с тем 1,4-хиноны вступают в типичные реакции 1,2-присоединения по карбонильной группе и с гидроксиламином дают моно- и диоксимы. Однако для первичных аминов характерно сопряженное присоединение к 1,4-хинонам. При взаимодействии 1,4-бензохинона с анилином получается 2,5-бис(фениламино)-1,4-бензохинон:

$$O{=}C_6H_4{=}O + 2C_6H_5NH_2 \longrightarrow [\text{2,5-бис(фениламино)гидрохинон}] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{\text{1,4-бензохинон}} \text{2,5-бис(фениламино)-1,4-бензохинон} + HO{-}C_6H_4{-}OH$$

21.4.2.г. ХИНОНЫ КАК ДИЕНОФИЛЫ В РЕАКЦИИ ДИЕНОВОГО СИНТЕЗА

1,2- и 1,4-Бензохинон, 1,4-нафтохинон и их производные проявляют свойства активных диенофилов в реакции Дильса–Альдера. При взаимодействии 1,3-бутадиена с 1,4-бензохиноном при 25°С получается моноаддукт, который медленно енолизуется с образованием соответствующего гидрохинона. Это превращение, как и следовало ожидать, катализируется кислотой. При последующем окислении оксидом хрома (VI) получается 1,4-нафтохинон:

$$\text{1,4-бензохинон} + \text{1,3-бутадиен} \xrightarrow[C_6H_6;\ 48\ ч]{20°C} \text{аддукт} \xrightarrow[CH_3COOH]{HCl} \text{гидрохинон (88\%)} \xrightarrow[CH_3COOH]{CrO_3} \text{1,4-нафтохинон (76\%)}$$

При нагревании 1,4-бензохинон присоединяет по двум двойным связям две молекулы 1,3-бутадиена.

Стереохимия циклоприсоединения циклопентадиена к 1,4-бензохинону иллюстрирует высокую стереоселективность диенового синтеза с участием хинонов. Из четырех возможных стереоизомеров

получается только *эндо-цис*-аддукт 1:1. Присоединение второй молекулы циклопентадиена происходит также стереоспецифично:

20°C; 1 ч, CH_3CH_2OH

эндо-*цис*1:1-аддукт

80°C; 5 ч, CH_3CH_2OH

эндо-*цис*-анти-эндо-*цис*1:2-аддукт

Электроноакцепторные заместители в хиноне активируют диенофил, а электронодонорные заместители замедляют присоединение 1,3-диенов. ДДХ и 2,3,5,6-тетрациан-1,4-бензохинон исключительно эффективны в качестве диенофилов. Диеновый синтез с участием 1,4-бензохинона используется для получения полициклических конденсированных ароматических углеводородов. В качестве примера приведем синтез пентацена из 1,2-диметиленциклогексана и 1,4-бензохинона:

H_2; Rh/C; 20°C

Pd/C; 300°C

В заключение этого раздела следует отметить, что на протяжении длительного времени хиноны привлекали к себе интерес в производстве огромного количества высококачественных антрахиноновых красителей. Они широко использовались в качестве дегидрирующих агентов. В настоящее время интерес к этому классу соединений снова возрос, после того как было установлено, что целая группа хинонов играет жизненно важную роль переносчика электронов в дыхательных и фотохимических цепях биологических систем. В живых организмах эту роль транспорта электронов в дыхательных цепях в клетках выполняет группа коферментов Q, называемых убихинонами. В природе встречается несколько коферментов Q. Они отличаются друг от друга лишь числом изопреновых единиц, связанных с бензохиноновым кольцом. В организме человека важную роль играет кофермент Q_{10} (см. вводную часть к данному разделу). Подробные сведения о механизме действия хиноновых коферментов в аэробных системах можно найти в учебниках и монографиях по биоорганической химии.

ГЛАВА 22

ЦИКЛОАЛКАНЫ

В период непосредственно после создания теории химического строения было общепризнано, что среди циклических соединений должны существовать циклы с шестью или с пятью атомами углерода в цикле. Это были ароматические соединения ряда бензола, конденсированные ароматические соединения, а также производные циклопентана и циклогексана, выделенные из нефти В.В. Марковниковым. Соединения с меньшим и большим размером цикла в то время были неизвестны. Положение коренным образом изменилось после 1883 г., когда В. Перкин-младший начал свое знаменитое исследование в области малых циклов. В течение короткого промежутка времени из малонового эфира и 1,2-дибромэтана или 1,3-дибромпропана ему удалось синтезировать соответственно циклопропанкарбоновую и циклобутанкарбоновую кислоты и некоторые другие соединения с трех- и четырехчленным циклом. В. Перкин стал, таким образом, «отцом» целого класса органических соединений алициклического ряда. Четыре года спустя Г. Густавсон в России впервые получил сам циклопропан при действии цинковой пыли на спиртовой раствор 1,3-дибромпропана. Оба открытия были

крупнейшими событиями в органической химии того времени и сыграли выдающуюся роль в последующем развитии химии циклических систем. Значение их было столь велико, что уже в 1885 г. выдающийся химик-органик А. Байер опубликовал дискуссионную теоретическую статью, в которой изложил свои взгляды на стабильность циклоалканов. Фактического материала было еще слишком мало, и он просто изложил свои предположения о стабильности циклоалканов и факторах, определяющих их устойчивость. Во избежание разного рода недоразумений А. Байер специально подчеркнул дискуссионный характер развиваемых представлений. Однако его авторитет был столь велик, что созданная им система рассуждений сразу же получила название «теории напряжения» и определила развитие этой области органической химии на пятьдесят лет.

В основе теории напряжения Байера лежат два постулата. Он полагал, что все циклоалканы плоские и любое отклонение валентного угла в плоском цикле от тетраэдрического 109° 28' вызывает внутреннее напряжение цикла. Например, соединение двух углеродных атомов двойной связью сопровождается уменьшением «нормального» валентного угла вдвое, т.е. на 54°44'. У циклопропана это отклонение составляет 1/2 (109°28'−60°) = +24°44', у циклобутана 1/2 (109°28'−90°) = +9,44°, у циклопентана +0,44°, у циклогексана −5°16' и т.д. Эта теория объясняла немногие известные в то время факты о стабильности пяти- и шестичленных циклов и более низкой стабильности трех- и четырехчленных циклов, но она ставила под сомнение само существование макроциклов, для которых напряжение в плоском кольце должно быть очень значительным. Тем самым «теория напряжения» длительное время препятствовала возникновению и развитию химии макроциклических соединений. Теория Байера оказалась ошибкой, которая надолго затормозила также и развитие исследований стереохимии циклических соединений. Предположение о том, что соединения с большим размером кольца не могут существовать вследствие напряжения, было окончательно опровергнуто в работах Л. Ружички (1926−1930 гг.) и других ученых по изучению строения душистых веществ — активных составляющих мускуса и цибеты. Эти соединения оказались макроциклическими кетонами или лактонами. Ниже приведено строение некоторых наиболее важных из них:

$CH_3-CH\begin{matrix} \diagup CH_2 \diagdown \\ \diagdown (CH_2)_{12} \diagup \end{matrix}C=O$	$CH_2\begin{matrix} \diagup CH_2 \diagdown \\ \diagdown (CH_2)_{12} \diagup \end{matrix}C=O$	$\begin{matrix} HC-(CH_2)_7 \\ \Vert \\ HC-(CH_2)_7 \end{matrix}C=O$	$\begin{matrix} HC-(CH_2)_5-C{=}O \\ \Vert \qquad\qquad \vert \\ HC-(CH_2)_8-O \end{matrix}$
мускон	экзальтон	цибетон	амбровый мускус — амбреттолид

После этого окончательно стало ясно, что теория напряжения в своем первоначальном варианте несостоятельна, но впервые введенное Байером очень важное понятие «напряжение цикла» оказалось присущим большинству циклоалканов и их функциональным производным.

Термин «напряжение» — это термодинамическая характеристика стабильности цикла, поэтому само понятие о напряжении цикла должно основываться на термодинамических данных по теплотам образования или теплотам сгорания циклоалканов. Эти два подхода взаимодополняют друг друга и приводят к одинаковым выводам.

22.1. ЭНЕРГИЯ НАПРЯЖЕНИЯ В ЦИКЛОАЛКАНАХ И ТИПЫ НАПРЯЖЕНИЙ

Рассмотрим сначала данные по теплотам образования *н*-алканов, где по существу нет напряжения, так как они легко могут принимать заторможенную конформацию, полностью свободную от напряжения (гл. 4, ч. 1). Теплоты образования ΔH_f° представляют собой энтальпию образования данного соединений из элементов в стандартном состоянии при 25°C и давлении в 1 атм. Для углерода стандартным состоянием выбран графит, для водорода, кислорода и других газов — газообразные молекулы H_2; O_2 и др. Для бутана и изобутана теплоты образования равны соответственно −30,16 ± 0,16 и −32,40 ± 0,13 ккал/моль.

$$4\,C + 5\,H_2 \longrightarrow \textit{н}\text{-}C_4H_{10};\ \Delta H_f^\circ = -30{,}16 \pm 0{,}16\ \text{ккал/моль};$$

$$4\,C + 5\,H_2 \longrightarrow \textit{изо}\text{-}C_4H_{10};\ \Delta H_f^\circ = -32{,}40 \pm 0{,}13\ \text{ккал/моль}.$$

Отрицательная энтальпия образования *н*-бутана и изобутана означает, что алканы более стабильны, чем исходные соединения — графит и водород. Из этих данных следует также, что изобутан стабильнее *н*-бутана на 2,3 ккал/моль и, следовательно, *н*-бутан может быть превращен в изо-бутан, но не наоборот:

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}HCH_3 + \Delta H_f^\circ;\ \Delta H_f^\circ = -2{,}3\ \text{ккал/моль}$$

Этот вывод остается в силе и для изомеризации других *н*-алканов в их более разветвленные изомеры. Чем более отрицательно значение ΔH_f° для данного соединения, тем выше его термодинамическая устойчивость. В табл. 22.1 приведены значения стандартных теплот образования некоторых алканов, алкенов, алкинов и диенов.

Таблица 22.1

Стандартные теплоты образования ΔH_f° некоторых алканов, алкенов, алкинов и диенов

Соединение	ΔH_f°, ккал/моль	Соединение	ΔH_f°, ккал/моль	Соединение	ΔH_f°, ккал/моль
CH_4	−17,9	$CH_2{=}CH_2$	+12,6		−2,2
CH_3CH_3	−20,2	$CH_3CH{=}CH_2$	+4,9		
$CH_3CH_2CH_3$	−24,9	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	−0,2		−6,5
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−30,1	*цис*-бутен-2	−1,9		
н-C_5H_{12}	−35,0	*транс*-бутен-2	−3,0	$HC{\equiv}CH$	+54,3
н-C_6H_{14}	−39,9	*цис*-пентен-2	−7,0	$CH_3C{\equiv}CH$	+44,4
н-C_7H_{16}	−44,8	*транс*-пентен-2	−7,9	$CH_3CH_2C{\equiv}CH$	+39,5
н-C_8H_{18}	−49,7		+37,5	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	+34,7
изо-C_4H_{10}	−32,4			$CH_2{=}C{=}CH_2$	+45,6
$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	−36,9		+8,2	$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	+26,1
$(CH_3)_4C$	−40,1				
3-Метилпентан	−41,1		−1,1		+31,9
2,2-Диметилбутан	−44,5				

Как следует из данных, представленных в табл. 22.1, энергия образования *н*-алканов при переходе к следующему гомологу в ряду от бутана до октана возрастает на одну и ту же величину: 4,9 ккал/моль, т.е. ΔH_f° в пересчете на одну CH_2-группу соответствует 4,9 ккал/моль.

Эмпирическая формула циклоалканов C_nH_{2n} может быть выражена и как $(CH_2)_n$, а величину ΔH_f° для CH_2-группы любого циклоалкана можно рассчитать, разделив ΔH_f° для каждого конкретного циклоалкана на величину n, соответствующую размеру цикла. Отклонение величины $\Delta H_f^\circ/n$ от −4,9 ккал/моль служит количественной характеристикой напряжения цикла. В таблице 22.2 приведены значения ΔH_f°, $\Delta H_f^\circ/n$ и общая энергия напряжения цикла. Легко заметить, что для всех циклоалканов, кроме циклогексана, величина $\Delta H_f^\circ/n$ значительно отличается от −4,9 ккал/моль и, следовательно, эти циклы имеют энергию напряжения.

Ненапряженным циклом является только циклогексан, а не циклопентан, как это предсказывала теория Байера. Другое резкое расхождение экспериментальных данных с этой теорией наблюдается для циклов, содержащих более пятнадцати атомов уг-

Таблица 22.2

Энергия образования и энергия напряжения циклоалканов

Циклоалканы	ΔH_f°, **ккал/моль**	$\Delta H_f^\circ/n$, **ккал/моль**	**Общая энергия напряжения цикла, ккал/моль**
циклопропан	+12,7	+4,2	27
циклобутан	+6,8	+1,7	26
циклопентан	−18,4	−3,7	6
циклогексан	−29,5	−4,92	0
цикло-C_7H_{14}	−28,2	−4,0	6
цикло-C_8H_{16}	−29,4	−3,7	10
цикло-C_9H_{18}	−31,7	−3,5	12,5
цикло-$C_{10}H_{20}$	−36,9	−3,7	13
цикло-$C_{11}H_{22}$	−42,9	−3,9	11
цикло-$C_{12}H_{24}$	−55,0	−4,6	4
цикло-$C_{15}H_{30}$	−72	−4,8	2
цикло-$C_{16}H_{32}$	−76,9	−4,8	–

лерода, где энергия напряжения очень мала. Такие макроциклы похожи на алканы с длинной углерод-углеродной цепью. Общая энергия напряжения цикла, приведенная в последней графе таблицы, рассчитывается следующим образом. Для лишенного напряжения циклогексана величина $\Delta H_f^\circ/n$ равна −4,92 ккал/моль. Тогда, например, для гипотетического «ненапряженного» циклооктана энергия образования должна быть $-4{,}92 \times 8 = -39{,}4$ ккал/моль. Для реального циклооктана $\Delta H_f^\circ = -29{,}4$ ккал/моль. Энергия напряжения для циклооктана равна разности: $-29{,}4-(-39{,}4) = +10$ ккал/моль. Таким же образом рассчитываются энергии напряжения и для всех остальных циклоалканов. К аналогичным выводам можно прийти и при анализе более точных данных по теплотам сгорания циклоалканов (см. табл. 22.3). Оба подхода как бы дополняют друг друга.

На рис. 22.1 приведена зависимость энергии напряжения от размера цикла для циклоалканов C_3H_6 – $C_{16}H_{32}$. На основании величин общей энергии напряжения все циклоалканы можно разделить на четыре группы: малые циклы C_3H_6 и C_4H_8, нормальные циклы C_5H_{10}, C_6H_{12} и C_7H_{14}, «средние циклы» C_8H_{16} – $C_{11}H_{22}$ и макроциклы с бóльшим числом атомов углерода.

Общая энергия напряжения является суммой трех основных составляющих: углового напряжения, напряжения заслоненных, противостоящих С—Н-связей и так называемого трансаннулярного напряжения. Угловое напряжение (синонимы: напряжение углерод-углеродных связей, или напряжение Байера) вызвано

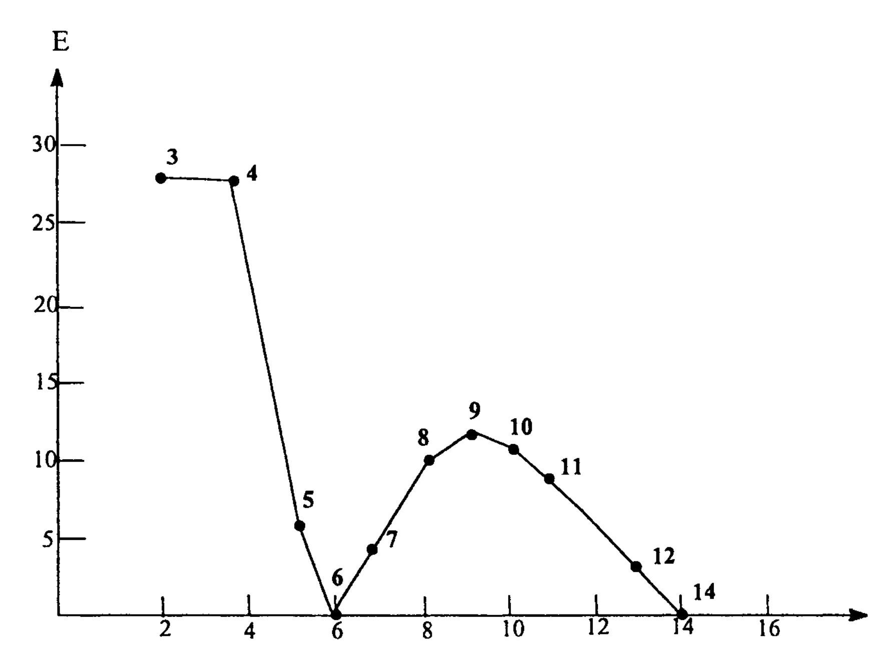


Рис. 22.1. Изменение энергии напряжения циклоалканов в зависимости от размера цикла

Таблица 22.3

Теплоты сгорания циклоалканов

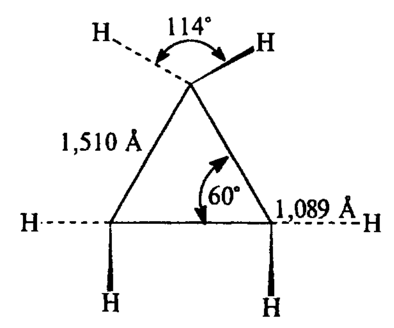
Циклоалкан	Размер кольца	Теплота сгорания, ккал/моль	Теплота сгорания на одну CH_2-группу, ккал/моль	Общая энергия напряжения, ккал/ моль
Циклопропан	3	499,8	166,6	27,6
Циклобутан	4	655,9	164,0	26,4
Циклопентан	5	793,5	158,7	6,5
Циклогексан	6	944,5	157,4	0
Циклогептан	7	1108	158,3	6,3
Циклооктан	8	1269	158,6	9,6
Циклононан	9	1429	158,8	12,6
Циклодекан	10	1586	158,6	12,0
Циклоундекан	11	1742	158,4	11,0
Циклододекан	12	1891	157,6	2,4
Циклотетрадекан	14	2204	157,4	0
н-Алкан			157,4	0

растяжением или сжатием валентных углов и отклонением их от тетраэдрического 109°28'. Напряжение заслоненных С—Н-связей (синонимы: торсионное напряжение, или напряжение Питцера) по своей природе аналогично отталкиванию атомов водорода в заслоненной конформации этана и других предельных углеводородов для двух соседних заслоненных С—Н-связей; энергия этого взаимодействия оценивается приблизительно в 1 ккал/моль. Трансаннулярное напряжение, или напряжение Прелога, обусловлено взаимодействием в пространстве двух или большего числа атомов водорода при атомах углерода на противоположных концах цикла. Его следует принимать во внимание главным образом для средних циклов C_8—C_{11}.

22.2. ОСНОВЫ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА ЦИКЛОАЛКАНОВ

22.2.1. ЦИКЛОПРОПАН

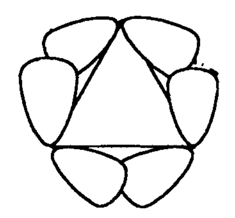
Циклопропан представляет собой правильный треугольник с валентными углами С—С—С 60° и Н—С—Н 114°. Валентный угол С—С—С в циклопропане на 49,5° меньше тетраэдрического угла С—С—С в алканах, что приводит к напряжению, называемому угловым напряжением Байера:

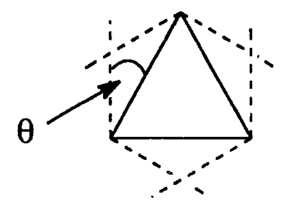


Молекулярно-орбитальная картина образования трехчленного углеродного цикла молекулы циклопропана из трех фрагментов CH_2, содержащих гибридную sp^2- и негибридизованную *p*-орбитали, была дана в гл. 2 (ч. 1). В этой картине рассматривались делокализованные орбитали σ- и π-типа, охватывающие все три атома углерода цикла. Альтернативное описание связывания в циклопропане основано на представлении о гибридизации всех орбиталей атома углерода групп CH_2, образующих трехчленный цикл.

Углерод-углеродная или любая другая ковалентная связь наиболее прочна в том случае, когда две образующие ее гибридные орбитали перекрываются вдоль оси, связывающей ядра обоих

атомов. Энергия, а следовательно, и прочность связи уменьшаются, если перекрывание орбиталей происходит с отклонением от этой оси. В циклопропане при валентном угле 60° невозможно достигнуть максимального перекрывания двух sp^x-гибридных орбиталей атомов углерода при образовании углерод-углеродной связи. В циклопропане гибридные орбитали углерода не эквивалентны. Две гибридные орбитали, которые образуют эндоциклические углерод-углеродные связи цикла, имеют более высокий *p*-характер (83%) и меньший *s*-характер (17%), чем гибридные орбитали связей С—Н. При перекрывании таких орбиталей образуются «изогнутые» связи, которые называют также «банановыми», или τ-связями. Электронная плотность в таких «изогнутых» связях максимальна не вдоль линии, соединяющей ядра атомов, а в стороне от кольца. О степени «изогнутости» связей можно судить по величине угла между линией, соединяющей атомы углерода, и условной линией в центре перекрывания орбиталей. Для циклопропана этот угол составляет 21°. Длина связи С—С в циклопропане, образованной при перекрывании гибридных орбиталей, составляет 1,510 Å, т.е. она короче по сравнению с С—С-связью (1,543 Å) в алканах, образованной перекрыванием двух sp^3-гибридных орбиталей. Приближенно гибридизацию орбиталей С—С-связей в циклопропане можно описать как sp^5:



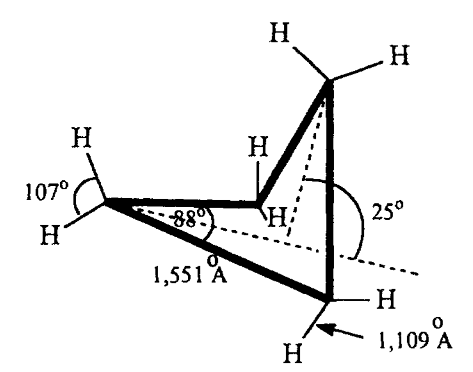


Две другие гибридные орбитали углерода в циклопропане, которые образуют экзоциклические связи С—Н циклопропана, напротив, имеют более высокий *s*-характер и меньший *p*-характер по сравнению с sp^3-типом гибридизации углерода в алканах. Эти «внешние» гибридные орбитали углерода в циклопропане по существу очень близки к sp^2-орбиталям, и каждая С—Н-связь в циклопропане образована перекрыванием sp^2-гибридной орбитали углерода и *s*-орбитали водорода. Такие связи характеризуются гораздо более высокой С—Н кислотностью, чем связи С—Н в алканах. Действительно, pK_a циклопропана (36—37) оценивается величиной того же порядка, что и для этилена. Два атома водорода и атом углерода CH_2-группы расположены в плоскости, которая перпендикулярна плоскости самого циклопропана, и угол Н—С—Н составляет 114°.

Согласно гипотезе гибридизации, угловое напряжение в циклопропане обусловлено главным образом наличием изогнутых связей, однако общее напряжение в циклопропане определяется не только угловым, но и торсионным напряжением. Все шесть связей С–Н в циклопропане находятся в заслоненном положении. Энергия напряжения двух заслоненных СН-связей оценивается примерно в 1 ккал/моль (см. гл. 4, ч. 1). Общая энергия торсионного напряжения в циклопропане составляет приблизительно 6 ккал/моль из общей энергии напряжения в 27 ккал/моль.

22.2.2. ЦИКЛОБУТАН

Общая энергия напряжения циклобутана близка к энергии напряжения циклопропана, хотя угловое напряжение дает здесь меньший вклад по сравнению с циклопропаном, поскольку даже в плоском циклобутане валентный угол был бы равен 90°. Но в гипотетическом плоском циклобутане должно быть 8 пар заслоненных С–Н-связей, что дает 8 ккал/моль энергии торсионного напряжения. Поэтому циклобутан и многие его производные существуют в неплоской складчатой конформации, где одна метиленовая группа отклонена на 25° от плоскости с тремя другими атомами углерода:



При этом атомы водорода оказываются уже не в заслоненном, а в несколько скошенном положении, что отчетливо видно на проекции Ньюмена:

H
H
H

Складчатая форма циклобутана является гибкой и легко превращается в другую складчатую форму через плоскую квадратную форму:

Замена одной метиленовой группы циклобутана на атом кислорода приводит к оксетану:

оксетан

В оксетане исчезают четыре заслоненных C–H-взаимодействия, и молекула становится плоской.

22.2.3. ЦИКЛОПЕНТАН

В гипотетическом плоском циклопентане валентные углы должны быть 108°, что очень близко к значению тетраэдрического угла 109,5°. Однако в плоском C_5H_{10} есть десять пар заслоненных связей C–H, что соответствует 10 ккал/моль торсионного напряжения. Поэтому реальный циклопентан неплоский и по форме напоминает «открытый конверт»:

проекция Ньюмена

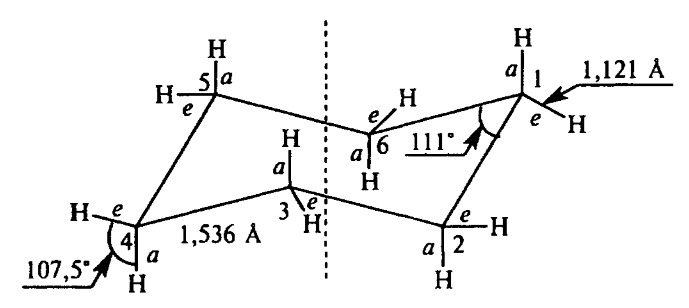
В этой конформации несколько C—H-взаимодействий становятся скошенными, но одновременно происходит небольшое искажение валентных углов. В результате напряженность молекулы C_5H_{10} частично сохраняется и составляет величину порядка 6–6,5 ккал/моль. Энергетический выигрыш перехода плоского циклопентана в конформацию конверта составляет 5,2 ккал/моль. Циклопентан относится к числу так называемых динамических структур, когда за счет внутреннего вращения одна конформация переходит в другую, эквивалентную ей конформацию конверта через так называемое «полукресло». Это достигается движением одного атома вверх, а другого вниз от плоскости:

конверт ⇌ полукресло ⇌ конверт

Полный поворот на 360° совершается в пять стадий. При быстрой смене конформаций кольцо как бы обегает волна. Такая форма молекулярного движения называется «псевдовращением», так как оно воспроизводит само себя.

22.2.4. ЦИКЛОГЕКСАН C_6H_{12}

Это самый важный из всех циклоалканов. Структурный фрагмент циклогексана входит в состав огромного количества природных соединений — стероидов, лекарственных и душистых веществ, антибиотиков и др. Рентгенографически и другими физическими методами доказано, что циклогексан находится в форме кресла, полностью свободного от напряжения (Д. Бартон, О. Хассель, 1950 г.). В этой конформации все валентные углы соответствуют тетраэдрическому, а все связи C—H находятся в заторможенном положении:



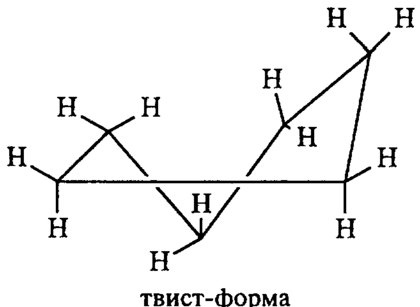
Это лучше всего видно на проекции Ньюмена вдоль связи C_1-C_2:

Форма кресла циклогексана имеет ось симметрии третьего порядка. Шесть атомов водорода, расположенных параллельно этой оси, называются аксиальными, шесть других атомов водорода, которые лежат вблизи воображаемой плоскости кольца под углом в 107,5° к аксиальным протонам, называются экваториальными. Циклогексан, как и циклопентан, относятся к разряду динамических структур. Согласованное вращение вокруг углерод-углеродных связей превращает одну конформацию кресла в другую, идентичную ей по энергии кресловидную конформацию, в которой все аксиальные атомы водорода становятся экваториальными, и наоборот все экваториальные — аксиальными. Этот процесс носит название конверсии цикла:

Энергетический барьер для перехода одного кресловидного конформера в другой составляет 10,8 ккал/моль. В процессе этого перехода реализуются другие, менее стабильные экстремальные конформации циклогексана: полукресло (полутвист-форма), твист-форма и ванна. Все они обладают более высокой энергией, чем конформация кресла. Одна из других экстремальных конформаций — конформация ванны — получается, если атом C_1 в конформации кресла вращением вокруг одинарных связей перевести на другую сторону плоскости атомов C_2, C_3, C_5, C_6, где находится атом C_4. При этом изменяется положение атомов водорода при C_1, C_2 и C_6. Атомы водорода, бывшие в аксиальном положении в конформации кресла, занимают экваториальное положение в конформации ванны и наоборот. Хотя в конформации ванны, также как и в конформации кресла, нет искажения тетраэдрических ва-

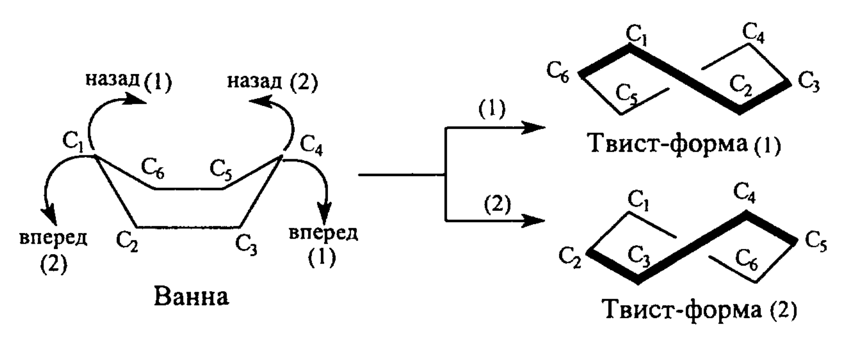
лентных углов, конформация ванны на 7 ккал/моль выше по энергии по сравнению с кресловидной формой. Напряженность конформации ванны создается за счет заслоненных атомов водорода при C_2 и C_3, а также C_5 и C_6. Кроме того, расстояние между «внутренними» атомами водорода при C_1 и C_4 составляет 1,83 Å, тогда как сумма ван-дер-ваальсовых радиусов двух атомов водорода равна 2,4 Å. Возникающая при этом энергия отталкивания этих «флагштоковых» атомов водорода составляет примерно 3 ккал/моль:

проекция Ньюмена для формы ванны　　конформация ванны

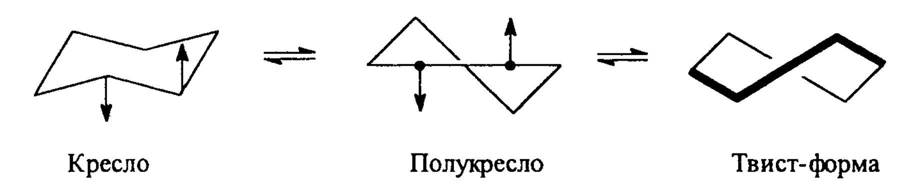


твист-форма

При скручивании ванны по центральной оси атомы C_1 и C_4 вращаются в противоположных направлениях. В результате межатомное расстояние C_1-C_4 возрастает, атомы водорода при C_2, C_3, C_5 и C_6 выводятся из заслоненного положения, а форма ванны переходит в твист-форму. При этом в зависимости от направления скручивания образуются две эквивалентные твист-формы:



Переход циклогексана из формы ванны в твист-форму сопровождается снятием взаимодействия «флагштоковых» атомов водорода при C_1 и C_4, поэтому твист-форма обладает меньшей энергией, чем форма ванны. Однако в твист-форме частично сохраняется заслонение связей C–H, и по энергии она менее стабильна, чем конформация кресла. Превращение конформации кресла в твист-форму происходит через неустойчивую конформацию полукресла (полутвист-формы), где в одной плоскости располагаются четыре соседних атома углерода:



Конформация кресла представляет собой конформационно жесткую форму, остальные экстремальные конформации относятся к числу весьма подвижных форм, поскольку они легко деформируются и переходят друг в друга. На рис. 22.2. приведена энергетическая диаграмма конформационных переходов для взаимопревращения двух форм кресла, которое носит название конверсии цикла.

Первоначально одна из конформации кресла переходит в форму полукресла, которая далее превращается в твист-форму

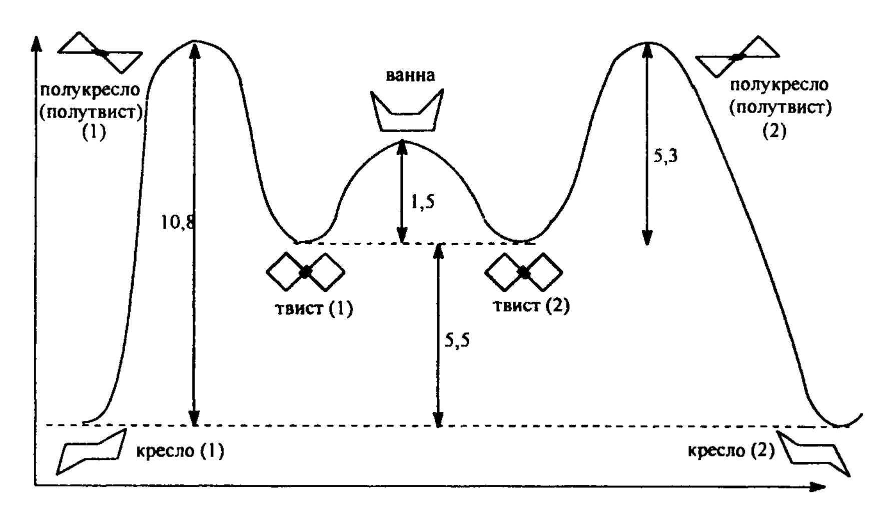
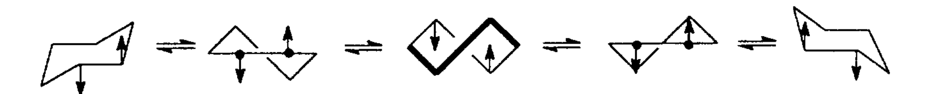


Рис. 22.2. Энергетическая диаграмма конформационных переходов в циклогексане

(1). Твист-форма через конформацию ванны «скручивается» в противоположном направлении в другую твист-форму (2). Твист-форма далее превращается в конформацию полукресла (2), которая в конечном итоге переходит в конечный продукт конверсии — кресло (2).

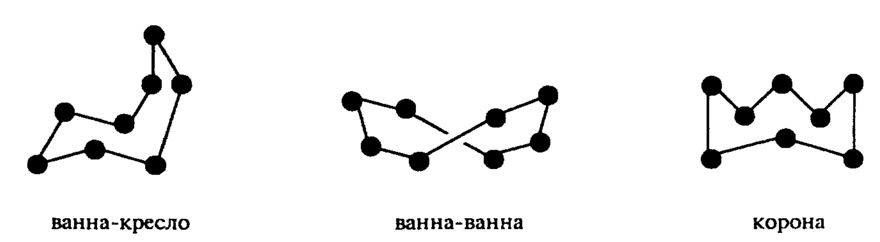
Форма полукресла является переходной между конформацией кресла и твист-формой, а форма ванны — между двумя твист-формами. Конформации ванны и полукресла по энергии намного превосходят кресловидные конформации (1) и (2). Геометрически этот процесс может быть описан следующей последовательностью превращений, в которых свое положение изменяют одновременно два атома углерода:



Конформерами в этом превращении являются только конформации кресла и твист-формы (минимумы на энергетической диаграмме). Равновесная смесь конформеров циклогексана содержит при 20°C 99,99% кресловидной конформации, а сам процесс конверсии цикла осуществляется с частотой порядка ста тысяч превращений в секунду при 25°C.

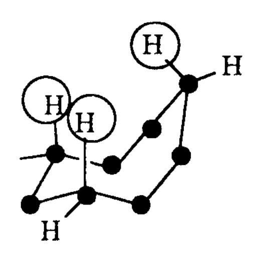
22.2.5. КОНФОРМАЦИИ СРЕДНИХ ЦИКЛОВ

Для циклов с числом атомов углерода более шести число экстремальных конформаций резко возрастает. Так, например, при оценке конформационного состояния циклооктана следует принимать во внимание не менее двенадцати экстремальных конформаций, из которых наиболее стабильной, согласно расчетным данным, а также данным ЯМР-спектроскопии замещенных производных, оказывает форма ванна-кресло; менее стабильны ванна-ванна и корона:

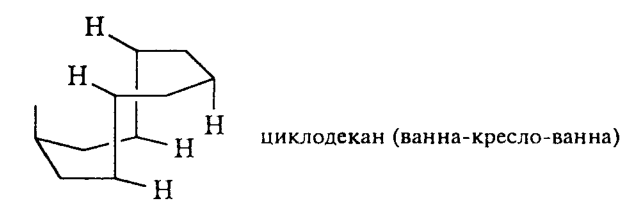


Различие в энергии для этих конформаций значительно меньше, чем для циклогексана, и колеблется в диапазоне 5—7 ккал/моль.

Для всех конформаций циклооктана характерно наличие заслоненных атомов водорода, которое приводит к появлению торсионного напряжения Питцера. Кроме того, для циклооктана и других средних циклов характерно наличие напряжения, вызываемого атомами водорода, находящимися на противоположных сторонах кольца — трансаннулярного напряжения Прелога:



Таким образом, энергия напряжения для средних циклов складывается из торсионного и трансаннулярного напряжения. Конформационные проблемы для циклодекана и высших циклоалканов настолько сложны, что решаются только с помощью компьютерной математической обработки с минимизацией термодинамических параметров для экстремальных конформаций. Для самого циклодекана рентгеноструктурным анализом доказано, что в твердом состоянии он находится в конформации ванна-кресло-ванна. Эта же конформация оказывается доминирующей и в газовой фазе. Циклодекан более напряжен, чем циклооктан. Рассмотрение модели ванна-кресло-ванна показывает, что причиной этого различия является ван-дер-ваальсовы взаимодействия двух групп по три атома водорода с каждой стороны молекулы. Любое изменение геометрии приводит к росту торсионного напряжения:



циклодекан (ванна-кресло-ванна)

Циклы с 15 и более атомами углерода по своей геометрии похожи на алканы с длинной углерод-углеродной связью. Наибольшей стабильностью будут обладать конформации, напоминающие по своей геометрии решетку алмаза.

22.2.6. КОНФОРМАЦИИ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ

Метилциклогексан, также как и все другие монозамещенные производные циклогексана, может находиться в двух различных конформациях кресла, где метильная группа или другой заместитель занимает аксиальное или экваториальное положение.

аксиальный конформер (5%) экваториальный конформер (95%)

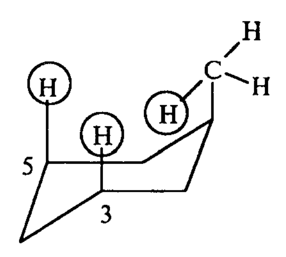
K = экваториальный/аксиальный = 20; $\Delta G^{\circ} = -1{,}8$ ккал/моль

Монозамещенные циклогексаны ахиральны, если заместитель в кольце ахирален (см. гл. 8, ч. 2). Однако их *a*- и *e*-конформеры представляют собой диастереомеры и, следовательно, монозамещенный циклогексан проявляет конформационную диастереомерию. Барьер превращений этих диастереомеров настолько мал, что не позволяет при температуре выше −120°C разделить эти две диастереомерные конформации. Для монозамещенных циклогексанов экваториальный конформер всегда более стабилен,чем аксиальный. Для метилциклогексана при 25°C равновесное состояние отвечает 95% *e*- и 5% *a*-конформации. Различие в стабильности *e*- и *a*-форм для замещенных циклогексанов легко понять, если рассмотреть соответствующие проекции Ньюмена для кольца относительно связи C(1)−C(2). Приведем проекции Ньюмена для метилциклогексана:

В экваториальной конформации метильная группа расположена в *анти*-положении по отношению к CH_2-группе C(3), в то время как в аксиальной конформации эти группы находятся в скошенной (*гош*)-конформации. Взаимодействие атомов водорода метильной группы с аксиальным водородом при C(3) подобно

взаимодействию атомов водорода в скошенной (*гош*-)конформации бутана (см. гл. 4, ч. 1). Напомним, что для *гош*-конформации бутана такое взаимодействие приводит к росту энтальпии на 0,9 ккал/моль. В метилциклогексане есть два *гош*-взаимодействия метильной группы с аксиальным водородом — при C(3) и C(5), что соответствует росту энтальпии на величину 0,9 × 2, т.е. 1,8 ккал/моль. Эта величина фактически точно соответствует реально наблюдаемому различию в энергии *а*- и *е*-конформаций метилциклогексана.

В аксиальном конформере наблюдается ван-дер-ваальсово отталкивание между атомом водорода CH_3-группы и аксиальными водородами при C(3) и C(5). Такие взаимодействия называют 1,3-диаксиальным взаимодействием или 1,3-диаксиальным отталкиванием. Это другой способ описания *гош*-эффекта в метилциклогексане:



Различие в энергии *а*- и *е*-конформеров для любого монозамещенного циклогексана $C_6H_{11}X$ в молекулярной механике обычно называют свободной конформационной энергией ΔG° группы X. Энергетическое различие двух конформаций для $C_6H_{11}X$ можно определить с помощью различных физико-химических методов, среди которых особенно полезной оказалась спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C. Инверсия кольца приводит к обмену местами экваториальных и аксиальных атомов водорода. В терминологии ЯМР это можно рассматривать как процесс обмена положений протона. При быстром обмене с константой скорости порядка $10^5\ c^{-1}$ наблюдаемый спектр представляет собой усредненный спектр обеих конформаций. При медленном обмене со скоростью порядка 10^1—$10^2\ c^{-1}$ спектр проявляется как наложение спектров двух реальных конформеров. При промежуточной скорости обмена наблюдаются уширенные сигналы, что вообще характерно для динамического равновесия в ЯМР-спектроскопии. В ПМР-спектре дейтерированного циклогексилхлорида $C_6D_{10}HCl$ при 25°C наблюдается усредненный синглет, при −60°C появляются два сильно уширенных синглета, которые при −150°C переходят в два узких синглета, соответствующих индивидуальным конформерам (рис. 22.3). Соотношение конформеров определяется по площади соответствующих сигналов.

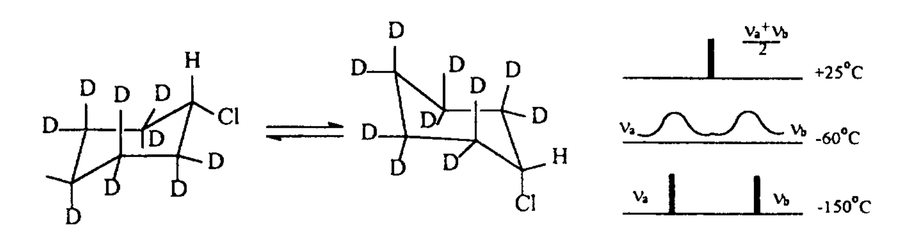


Рис. 22.3. ПМР спектр декадейтерохлорциклогексана при +25°; −60° и −150°C

Таблица 22.4

Свободные конформационные энергии $\Delta G°$ групп X

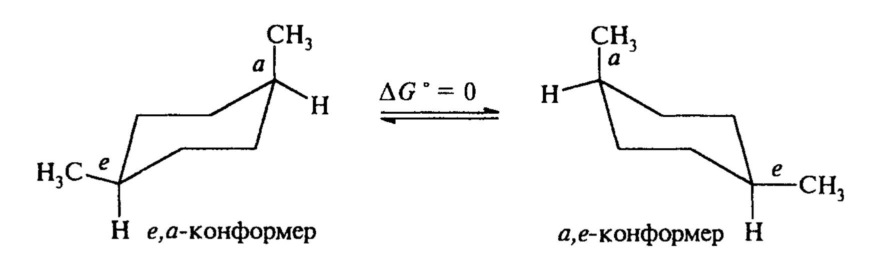
Заместитель X	$\Delta G°$, ккал/моль	Заместитель X	$\Delta G°$, ккал/моль
F	−0,25	CN	−0,2
Cl	−0,53	COOH	−1,85
Br	−0,48	$OCOCH_3$	−0,7
I	−0,45	OH	−0,87
CH_3	−1,8	OCH_3	−0,55
CH_2CH_3	−1,8	OTs	−0,52
$CH(CH_3)_2$	−2,1	C≡CH	−0,41
$C(CH_3)_3$	−5,4	NO_2	−1,16
C_6H_5	−3,1		

В табл. 22.4 приведены значения свободных конформационных энергий для заместителей самой различной природы, определенные с помощью ЯМР ^{1}H и ^{13}C при температуре ниже −100°C. Все галогены имеют низкие и (кроме фтора) близкие значения $\Delta G°$, так как одновременно с ростом объема атома увеличивается длина связи углерод-галоген. Величина $\Delta G°$ закономерно возрастает при переходе от первичной ко вторичной и далее к третичной алкильной группе в ряду $CH_3 \sim CH_3CH_2 < CH(CH_3)_2 < C(CH_3)_3$. *Трет*-бутильная группа имеет наиболее высокое значение $\Delta G°$, равное 5,4 ккал/моль. При 25°C только 1−2 молекулы *трет*-бутилциклогексана из 10000, т.е. 0,01% находятся в аксиальной конформации.

Предпочтительность экваториальной ориентации *трет*-бутильной группы сделало ее очень удобным репером для изучения систем с заданной конформацией. Следует, однако, отметить, что конформации нельзя представлять полностью закрепленными даже при наличии *трет*-бутильной или фенильной группы. Конформационная инверсия при 25°C и выше имеет место при наличии любого заместителя, поэтому неуместно говорить о такой системе как о закрепленной в одной конформации.

22.2.7. КОНФОРМАЦИИ ДИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ

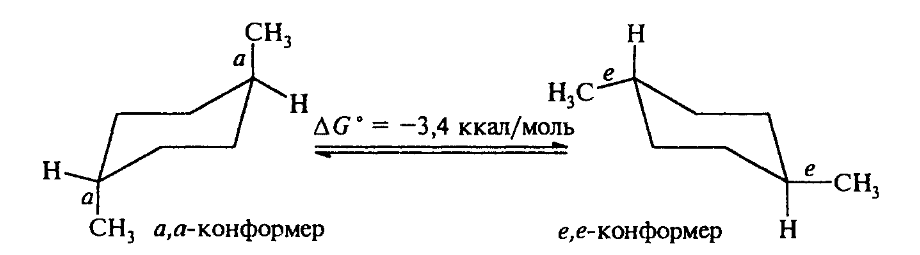
1,2-, 1,3- и 1,4-Дизамещенные циклогексаны существуют в виде пар геометрических *цис*-, *транс*-изомеров относительно плоскости кольца. Каждый диастереомерный геометрический изомер находится в виде равновесной смеси двух кресловидных конформеров. Рассмотрим конформации дизамещенных производных циклогексана на примере диметилциклогексана. *Цис*-изомер 1,4-диметилциклогексана находится в виде равновесной смеси эквивалентных *е,а*- и *а,е*-конформеров.



цис-1,4-диметилциклогексан

$\Delta G^\circ = 0$

Если заместители одинаковы для *цис*-1,4-дизамещенного циклогексана, то $\Delta G^\circ = 0$. Для *транс*-изомера 1,4-диметилциклогексана в одной конформации оба заместителя аксиальны (*а,а*), а в другой конформации экваториальны (*е,е*) и $\Delta G^\circ = -3{,}4$ ккал/моль:

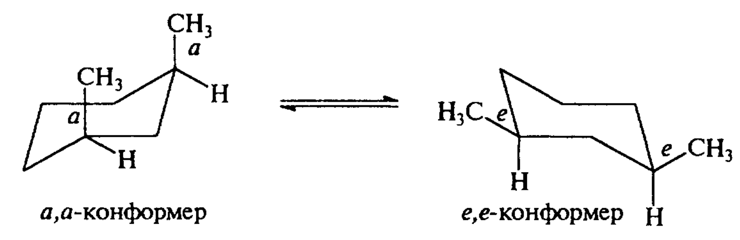


транс-1,4-диметилциклогексан

$\Delta G^\circ = -3{,}4$ ккал/моль

Для *цис*- и *транс*-изомеров 1,2-дизамещенного циклогексана реализуются те же самые конформации, что и для *цис*- и *транс*-изомеров 1,4-дизамещенного циклогексана.

В *цис*-1,3-диметилциклогексане обе метильные группы либо аксиальны, либо экваториальны:



а,а-конформер *е,е*-конформер

цис-1,3-диметилциклогексан

В *транс*-1,3-диметилциклогексане одна метильная группа экваториальна, а другая аксиальна.

а, е-конформер *е, а*-конформер

транс-1,3-диметилциклогексан

Таким образом, конформационное состояние *цис*- и *транс*-изомеров 1,3-дизамещенных циклогексанов полностью противоположно конформационному состоянию соответствующих *цис*- и *транс*-изомеров 1,4- и 1,2-дизамещенных циклогексанов. Кроме того, для 1,2- и 1,4-дизамещенных *транс*-изомер на 1,9 ккал/моль более стабилен, чем *цис*-изомер. Для 1,3-дизамещенных наблюдается обратная закономерность: *цис*-изомер оказывается более стабильным.

Рассмотрим ситуацию, когда конформация ванны становится более стабильной по сравнению с конформацией кресла. Такая ситуация может быть вызвана наличием двух объемистых *трет*-бутильных групп в *транс*-1,3-ди-*трет*-бутилциклогексане. Каждая из *трет*-бутильных групп всегда стремится занять экваториальное положение. В *транс*-1,3-ди-*трет*-бутилциклогексане в кресловидной конформации это невозможно, так как здесь существуют две эквивалентные *е,а*- и *а,е*-кресловидные конформации:

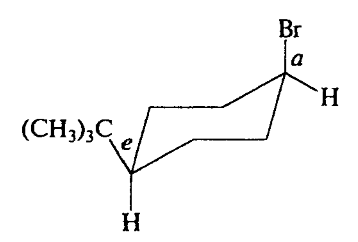
а,е-конформер *е,а*-конформер

Поэтому в результате скручивания *транс*-1,3-ди-*трет*-бутилциклогексан принимает форму ванны, где обе *трет*-бутильные группы занимают экваториальное положение:

Такой переход сопровождается снятием напряжения Питцера *трет*-бутильной группы и С—Н-связей при С—3 и С—5, что полностью компенсирует появление четырех пар заслоненных С—Н-связей в конформации ванны.

22.3. ВЛИЯНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ

Влияние конформационного состояния на реакционную способность составляет самый важный и интересный раздел конформационного анализа циклических систем. Этот аспект наиболее подробно изучался на производных циклогексана и конденсированных систем, содержащих несколько циклогексановых колец. Наиболее распространенным способом изучения влияния ориентации группы на ее реакционную способность является фиксация конформации с помощью *трет*-бутильной группы в качестве экваториального репера. Так, например, в *цис*-4-бром-1-*трет*-бутилциклогексане атом брома находится в аксиальном положении, поскольку *трет*-бутильная группа занимает экваториальное положение. Для его диастереомера — *транс*-4-бром-1-*трет*-бутилциклогексана бром находится в экваториальном положении:



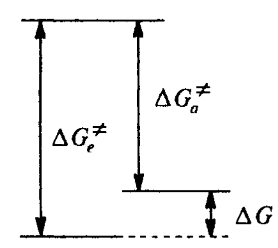
цис-4-бром-1-*трет*-бутил циклогексан

транс-4-бром-1-*трет*-бутил циклогексан

В реакциях нуклеофильного замещения типа S_N2, протекающих с обращением конфигурации, нуклеофильный агент Y^- занимает положение, противоположное положению уходящей группы, т.е. *цис*-изомер превращается в *транс*-изомер, а *транс*-изомер в *цис*-изомер:

Структура переходного состояния для обеих реакций изотопного обмена галогена одинакова. Следовательно, различие в скорости реакции должно быть вызвано только различием в энергии исходных *цис*-и *транс*-изомеров, так как энергия активации соответствует разности энергии переходного и исходного состояний. *Транс*-изомер с экваториальным бромом имеет более низкую энергию основного состояния, и поэтому энергия активации изотопного обмена для него должна быть выше, чем для *цис*-изомера с аксиальным бромом. Это соответствует более высокой реакционной способности аксиальной связи углерод-галоген в S_N2-реакциях по сравнению с экваториальной. Действительно, *цис*-изомер реагирует с $^{82}Br^-$ примерно в четыре раза быстрее, чем *транс*-изомер. Это случай так называемого ***стерического ускорения реакции.*** При ионизации тозилатов *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанолов образуется один и тот же карбокатион. Если для этой S_N1-реакции применить ту же самую аргументацию, это приведет к выводу о том, что *цис*-изомер с аксиальной тозилоксигруппой должен быть более реакционноспособным по сравнению с *транс*-изомером с экваториальной TsO-группой, что и наблюдается в действительности.

Тозилат *цис*-4-*трет*-бутилциклогексанола подвергается сольволизу в муравьиной и уксусной кислоте соответственно в 4



$$\Delta G = \Delta G_e^{\neq} - \Delta G_a^{\neq}$$

цис-изомер с аксиальной OTs-группой

транс-изомер с экваториальной OTs-группой

Рис. 22.4. Соотношение энергий активации сольволиза *цис*- и *транс*-изомеров тозилатов 4-*трет*-бутилциклогексанола соответственно с аксиальной и экваториальной тозилоксигруппой

и 2,3 раза быстрее, чем *транс*-изомер, и разница в свободных энергиях активации сольволиза двух этих эпимерных тозилатов равна различию в энергии экваториальной и аксиальной тозилоксигруппе (рис. 22.4).

Стерическое ускорение реакции наблюдается также при окислении замещенных циклогексанолов хромовой кислотой. Спирты с аксиальной гидроксильной группой окисляются в 3—6 раз быстрее, чем спирты с экваториальной OH-группой. В таблице 22.5 приведены значения констант скоростей окисления некоторых алкилзамещенных циклогексанолов хромовой кислотой.

Из данных, представленных в табл. 22.5, следует, что аксиальные спирты окисляются быстрее, чем их экваториальные эпимеры. Максимальное ускорение наблюдается в том случае, когда имеется метильная группа в *син*-положении по отношению к аксиальному гидроксилу. Это ускорение обусловлено и стерическим, и полярным эффектами. Так, более высокая скорость окисления спирта II по сравнению со спиртом I с экваториальной группой, по-видимому, вызывается и стерическими, и полярными факторами. В то же время ускорение реакции окисления для пары соединений III и IV, где нет дополнительных стерических препятствий, должно вызываться полярным эффектом метильной группы. Напротив, ускорение реакции для пары соединений IV и V обусловлено стерическими причинами. Общепринятое объяснение наблюдаемого порядка изменения скорости окисления основано на ослаблении стерического напряжения пространственно затрудненных спиртов с sp^3-гибридным углеродом по сравнению с sp^2-гибридным углеродом карбонильной группы. Уменьшение напряжения непосредственно отражается на различии в энергиях переходного состояния, подобного тому, как это было приведено на предыдущем рис. 22.4, разумеется, при условии, что переходное состояние для двух эпимеров тождественно.

Направление *E*2-элиминирования в производных циклогексана решающим образом зависит от конформации уходящей груп-

Таблица 22.5

Константы скорости окисления циклогексанолов хромовой кислотой в 90%-й водной CH_3COOH

Соединение	K, л/(моль · с)
(I)	13,2
(II)	51,3
(III)	42,0
(IV)	123
(V)	146

пы и атома водорода при соседних углеродных атомах. Общим стереоэлектронным требованием *E*2-реакции производных циклогексана является копланарность и *анти*-ориентация этих групп (гл. 10, ч. 2). Для производных циклогексана этому условию удовлетворяет только 1,2-диаксиальное расположение водорода и уходящей группы X. Поэтому конформация, где X занимает экваториальное положение, оказывается нереакционноспособной. Наиболее наглядным примером, иллюстрирующим это положение, является *E*2-элиминирование HCl из ментилхлорида и неоментилхлорида под действием этилат-иона в этаноле. Для того, чтобы элиминирование стало возможным, ментилхлорид должен принять конформацию, где атом хлора будет аксиальным. Это реализуется только тогда, когда и все остальные заместители в кольце займут аксиальные положения. Такая конформация

должна быть энергетически невыгодна и богата энергией, поэтому ее равновесная концентрация должна быть мала, а это замедляет элиминирование:

$$(CH_3)_2HC\text{-}C_6H_9(Cl)\text{-}CH_3 \rightleftharpoons \ldots \xrightarrow[\text{спирт, 80°C}]{CH_3CH_2O^{\ominus}} \text{ментен-2}$$

ментилхлорид ментен-2

Отщепление хлористого водорода от ментилхлорида происходит региоспецифично с образованием исключительно ментена-2 без примеси изомеров с другим положением двойной связи. Отщепление водорода от атома углерода, содержащего изопропильную группу, привело бы к более замещенному ментену-3, что соответствовало бы правилу Зайцева. Однако этот водород занимает экваториальное положение и отщепление его не происходит, т.е. эта реакция не подчиняется правилу Зайцева.

С другой стороны, в наиболее устойчивой конформации неоментилхлорида хлор занимает аксиальное положение. При этом имеются два подходящих атома водорода в аксиальном положении при обоих соседних углеродных атомах. В результате образуется смесь ментена-3 (75%) и ментена-2 (25%). Преобладание ментена-3 указывает на то, что эта реакция элиминирования подчиняется правилу Зайцева, но это лишь региоселективный, а не региоспецифичный процесс:

$$(CH_3)_2HC\text{-}C_6H_9(Cl)\text{-}CH_3 \xrightarrow[\text{спирт, 80°C}]{CH_3CH_2O^{\ominus}} \text{ментен-3 (75\%)} + \text{ментен-2 (25\%)}$$

ментен-3 (75%) ментен-2 (25%)

Другим интересным примером стереоспецифического *транс*-диаксиального *анти*-элиминирования из производных циклогексана является дебромирование меченого 1,1,2-трибромциклогексана под действием иодид-иона. 1,1,2-Трибромциклогексан образуется при присоединении радиоактивного $^{82}Br_2$ к 1-бромциклогексену. Радиоактивность брома-82, источника γ-излучения, позволяет с очень высокой степенью точности определить сте-

реохимический результат элиминирования, поскольку немеченый 1-бромциклогексен должен быть единственным продуктом в случае *анти*-элиминирования, в то время как в результате *син*-элиминирования должен получиться 1-бромциклогексен, меченый ^{82}Br:

Дебромирование с помощью иодид-иона протекает исключительно как *анти*-элиминирование и приводит к образованию немеченого бромциклогексена. Использование метки брома-82, очень чувствительного теста, показывает, что дегалогенирование производных циклогексана также представляет собой стереоспецифический процесс диаксиального *анти*-элиминирования.

Для одностадийных процессов S_N2-замещения галогенид-иона в циклогексилгалогенидах конформер с аксиальным галогеном, как уже было отмечено, более реакционноспособен по сравнению с другим, содержащим экваториальный галоген. Для многих других реакций, включающих образование относительно стабильного интермедиата, характерна обратная закономерность. Щелочной гидролиз *транс*-изомера этилового эфира 4-*трет*-бутилциклогексанкарбоновой кислоты с экваториальной COOR-группой протекает в 20 раз быстрее по сравнению с *цис*-изомером, содержащим карбоэтоксильную группу в аксиальном положении:

транс-изомер *транс*-изомер

цис-изомер *цис*-изомер

Такое большое различие обусловлено образованием анионного тетраэдрического интермедиата с объемной группой в аксиальном положении *цис*-изомера. Это приводит к дестабилизации конформации с *е,а*-расположением заместителей и росту энергии активации для гидролиза *цис*-изомера по сравнению с гидролизом *транс*-изомера. По той же причине *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанкарбоновая кислота оказывается более сильной кислотой по сравнению с ее *цис*-изомером.

22.4. ПРИНЦИП КЁРТИНА–ГАММЕТА

Принцип Кёртина–Гаммета устанавливает соответствие положения равновесия между двумя конформерами и их реакционной способностью. Если свободная энергия ΔG° взаимного превращения конформеров A и A^1 ниже, чем энергия активации реального химического превращения, соотношение образующихся продуктов (B и C), никак не связано с положением конформационного равновесия. Другими словами, в этом случае нельзя утверждать, что соотношение B/C образующихся продуктов соответствует равновесному соотношению A/A^1 двух конформеров и, следовательно, B образуется только из A, а C только из A^1:

$$\begin{array}{ccc} A & \rightleftharpoons & A^1 \\ \downarrow & & \downarrow \\ B & & C \end{array}$$

Если же свободная энергия ΔG° взаимного превращения конформеров выше, чем энергия активации химического превращения, соотношение продуктов реакции должно отвечать положению конформационного равновесия. Это логическое правило, известное как принцип Кёртина–Гаммета (1954 г.), можно проиллюстрировать с помощью энергетической диаграммы (рис. 22.5).

Соотношение продуктов B/C не зависит от величины ΔG°, так как $\Delta G_C^\neq - \Delta G_B^\neq > \Delta G_A^\neq$, характеризующего конформационное равновесие.

При β-элиминировании галогеноводорода из 1-хлор-1,2-дифенилэтана под действием этилата натрия в спирте образуется преимущественно *транс*-стильбен наряду с некоторым количеством *цис*-стильбена:

$$C_6H_5CH_2CH(Cl)C_6H_5 \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{CH_3CH_2ONa} \underset{\textit{транс}\text{-стильбен}}{(C_6H_5)HC{=}CH(C_6H_5)} + \underset{\textit{цис}\text{-стильбен}}{(C_6H_5)HC{=}CH(C_6H_5)}$$

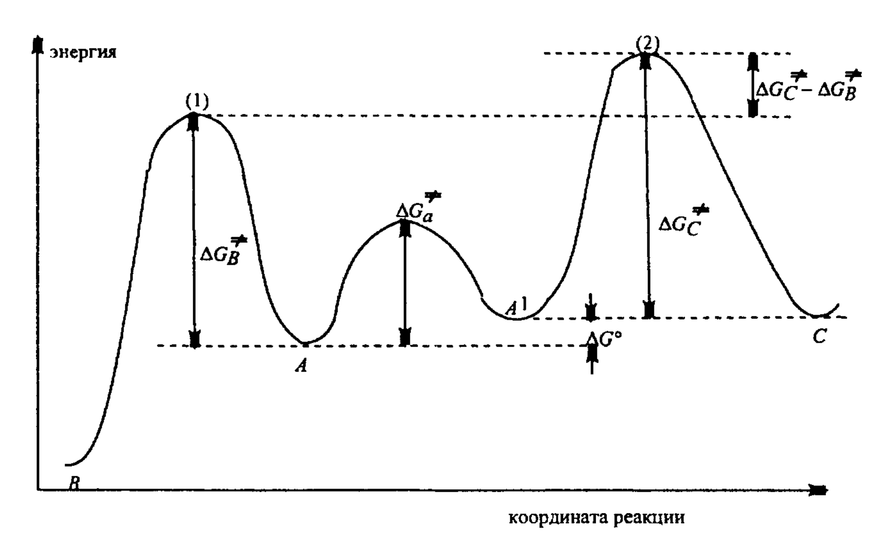


Рис. 22.5. Влияние конформационного равновесия на соотношение продуктов реакции

Однако это не означает, что *транс*-стильбен образуется в результате *анти*-элиминирования из конформера А, а *цис*-стильбен из конформера A^1. Это может быть так, но может быть и наоборот, и эксперимент не может в данном случае ни подтвердить, ни опровергнуть это заключение:

Cl, H, C_6H_5, C_6H_5, H, H $\rightleftharpoons$ Cl, H, C_6H_5, H, C_6H_5, H

конформация A — конформация A^1

Соотношение продуктов зависит только от разницы $\Delta G_C^{\neq} - \Delta G_B^{\neq}$, но не от $\Delta G°$. Это становится очевидным из следующих соображений: вероятность того, что конформер А достигнет переходного состояния (2), определяется суммой $\Delta G_C^{\neq} + \Delta G°$. Конформеру A' для этого достаточна уже величина $\Delta G_C^{\neq}$. С другой стороны, концентрация конформера A^1, определяемая величиной $\Delta G°$, значительно меньше, чем концентрация конформера А. Преимущество, с которым конформер A^1 по сравнению с А достигнет переходного состояния (2), компенсируется малым содержанием A^1. Это отражается на скорости реакции. Такие рассуждения справедливы и для достижения переходного состояния (1) из конформера A^1.

Соотношение скоростей двух конкурирующих реакций через переходные состояния (1) и (2) также определяется только величиной $\Delta G_C^{\neq} - \Delta G_B^{\neq}$ и не зависит от ΔG°, если $\Delta G_C^{\neq}$ и $\Delta G_B^{\neq} >> \Delta G$.

Принцип Кёртина—Гаммета имеет гораздо более широкое применение в органической химии, а не ограничивается только областью конформационного анализа. Те же самые аргументы могут быть применены и к другим случаям для оценки реакционной способности двух находящихся в равновесии соединений. Классическим примером служит соотношение понятий таутомерии и двойственной реакционной способности двух таутомеров. Например, для ацетоуксусного эфира в равновесии находятся две формы — кетонная и енольная:

$$CH_3COCH_2COOCH_2CH_3 \overset{\Delta G^{\circ}}{\rightleftharpoons} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{=}CHCOOCH_2CH_3$$

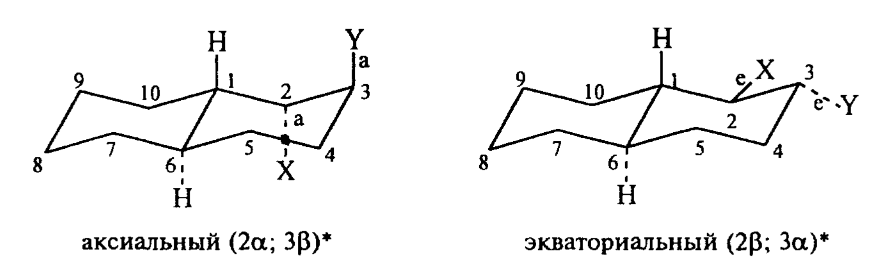
Совершенно необоснованно и ошибочно было бы пытаться делать вывод о том, какая из них вступает в реакцию, энергия активации которой, $\Delta G^{\neq}$, значительно выше, чем свободная энергия ΔG° для кетонной и енольной формы. Соотношение продуктов не будет зависеть от положения легко устанавливающегося равновесия. Для чистого ацетоуксусного эфира в равновесии находится 92% кето- и 8% енольной формы. В малополярной среде (гексане, эфире, бензоле) концентрации двух форм близки, и невозможно установить, какая из них участвует в реакции.

22.5. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ЦИКЛОАЛКАНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА

Принцип Кёртина—Гаммета накладывает жесткие ограничения на изучение реакционной способности функциональной группы в экваториальном или аксиальном положении любого моноциклического соединения. Для корректных выводов о зависимости реакционной способности от конформационного состояния производных циклогексана, как это было уже отмечено ранее, необходимо наличие в кольце *трет*-бутильной или другой объемной группы в качестве экваториального «репера». Однако, даже этот прием оказывается неэффективным в том случае, когда энергия активации химического превращения значительно превышает величину ΔG° для равновесия двух конформеров. Следует отметить, что большинство данных о связи конформации с реакционной способностью были получены без учета принципа Кёртина—Гаммета, и вызывают поэтому серьезные сомнения. Это не

относится, однако, к примерам, приведенным в разделе 22.3. Для функциональных групп с очень низким значением свободной конформационной энергии $\Delta G°$(см. табл. 22.4) часто вообще невозможно корректно соотнести реакционную способность с положением конформационного равновесия.

Таким образом, конформационно подвижная система самого циклогексана представляет собой неудобную модель для изучения сравнительной реакционной способности экваториальных и аксиальных заместителей. Для этой цели гораздо больше подходят «жесткие» конденсированные циклические системы, не способные к инверсии цикла. Простейшим примером жестких систем может служить *транс*-декалин. Для этого соединения две кресловидные формы не могут соединяться с помощью двух аксиальных связей, поэтому инверсия двух кресловидных циклов невозможна. В производных *транс*-декалина заместитель занимает строго определенное, фиксированное положение — экваториальное или аксиальное:



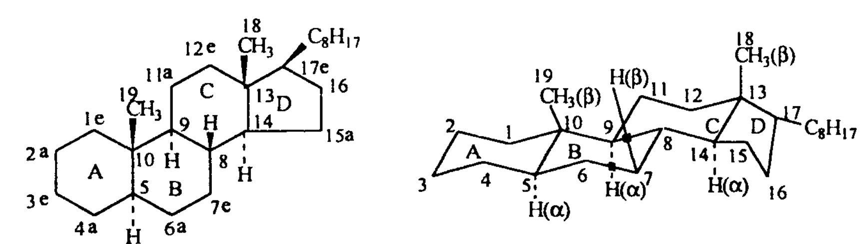
аксиальный (2α; 3β)* экваториальный (2β; 3α)*

Так как аксиальные производные *транс*-декалина не превращаются в экваториальные, взаимоотношение между конформацией и конфигурацией в скелете *транс*-декалина и других родственных конденсированных систем сохраняется постоянным и для данной конфигурации заместитель занимает фиксированное *е*- или *а*-положение.

Соединения, содержащие конденсированные шестичленные и пятичленные циклы с *транс*-сочленением колец A, B, C и D, составляют структурный скелет огромного количества стероидов. Ниже представлена пространственная конфигурация 5α-холестана — родоначальника многих биологически активных стероидов; приведены также аксиальные или экваториальные конформации β-заместителей во всех положениях молекулы 5α-холестана:

---

*Термин α-обозначает, что заместитель в проекционной форме расположен за плоскостью проекции, термин β-означает, что заместитель находится перед плоскостью. α-Заместитель часто обозначается пунктиром, β-заместитель — сплошной линией.



5α-холестан

Очевидно, что конформация α-заместителей противоположна конформации β-заместителей. Все 4 цикла 5α-холестана жестко связаны друг с другом и при *транс*-сочленении колец конверсия циклов невозможна. Поэтому каждый заместитель в кольце находится в фиксированном *а*- или *е*-положении.

Изучение реакционной способности функциональных групп в А-, В-, С- и D-кольце стероидов дает редкую возможность получить прямой и однозначный ответ об относительной реакционной способности экваториальных и аксиальных заместителей, и эти данные можно затем перенести на более простые по структуре соединения только с одним циклом.

Для эпимерных, не превращающихся друг в друга пар стероидных спиртов было впервые сформулировано правило, согласно которому спирты с аксиальной гидроксильной группой окисляются быстрее, чем с экваториальным гидроксилом. Действительно, аксиальный 5α-холестанол-2β окисляется хромовой кислотой в 20 раз быстрее, чем его экваториальный эпимер 5α-холестанол-2α. Совершенно аналогичная закономерность наблюдается для реакций би- и мономолекулярного нуклеофильного замещения в стероидах, содержащих уходящую группу в циклогексановом кольце А, В и С.

Известны многочисленные примеры *транс*-диаксиального *E*2-элиминирования в ряду стероидов, где все четыре участвующих центра принимают в переходном состоянии антиперипланарную конформацию. Так, например, метиловый эфир 11β,12α-дибром-5α-холановой кислоты, в котором оба атома брома аксиальны, отщепляет молекулу брома под действием иодид-иона в отличие от диэкваториального 11α,12β-дибромпроизводного, который не претерпевает дебромирования в этих условиях. Вицинальные *транс*-диаксиальные галогенгидрины в согласии с антиперипланарным расположением галогена и гидроксильной группы гораздо легче образуют эпоксиды, чем их *транс*-диэкваториальные изомеры. Для 3α-бром-5α-холестанола-2β время, необходимое для превращения в эпоксид в щелочной среде, составляет менее 30 с, в то время как для 2α-бром-5α-холестанола-3β для этого требуется 75ч:

Цис-галогенгидрины, у которых одна из групп обязательно должна быть аксиальной, а другая экваториальной, при взаимодействии с основаниями подвергаются дегидрогалогенированию с образованием кетонов и вообще не дают эпоксидов.

Электрофильное присоединение к двойной связи стероидов протекает также по диаксиальному пути. Так, присоединение брома к холестену-3 стереоспецифично и приводит к диаксиальному 3α,4β-дибромиду:

Стероиды широко распространены в природе, многие из них выполняют важнейшие физиологические функции в живом организме. Некоторые стероиды выполняют функцию гормонов, регулирующих биохимическую активность. В организме человека стероидные гормоны контролируют, например, половое развитие и способность к произведению потомства, а также выполняют ряд других важнейших биологических функций. Половые гормоны можно разделить на три группы: мужские половые гормоны — андрогены, женские половые гормоны — эстрогены и прогестины (гормоны беременности). Наиболее важным мужским половым гормоном является тестостерон. Испытания показали, что он ответствен также за многие другие мужские признаки, например тембр голоса, рост волос и др. Эстрадиол представляет собой основной женский половой гормон. Впервые несколько миллиграммов этого гормона были выделены экстракцией из 4 т яичников свиньи. Эстрадиол ответствен за развитие вторичных женских половых признаков и регулирует менструальный цикл. В качестве одного из простейших прогестинов (гормонов желтого тела) можно привести прогестерон:

тестостерон эстрадиол прогестерон

Структурное подобие стероидных гормонов является превосходной иллюстрацией их резко различной биологической активности и ясно указывает на чрезвычайно сложный механизм биохимического воздействия на организм. Ниже приведены структуры трех наиболее популярных в настоящее время противозачаточных (контрацептивных) препаратов — норэтинодрона, местранола и норэтинодрела:

норэтинодрон норэтинодрел местранол

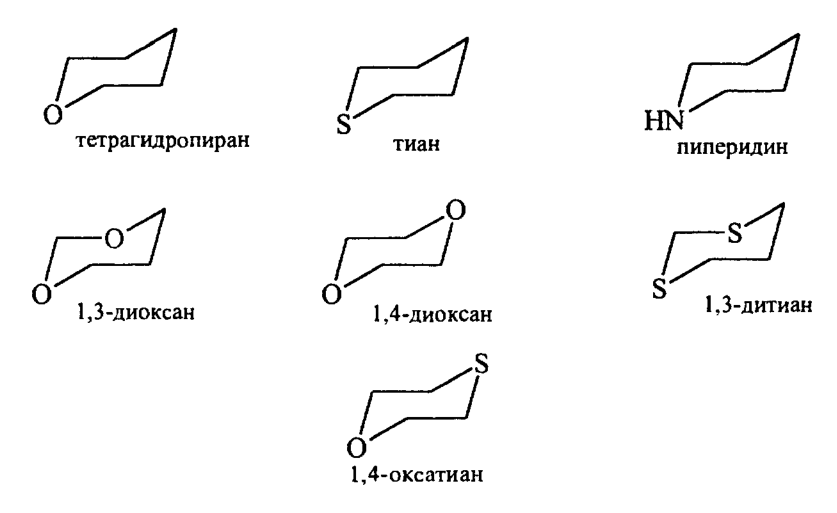
Среди всех стероидов в животном мире наиболее распространен холестерин. У человека он присутствует почти во всех органах, особенно в центральной нервной системе (головном и спинном мозге). В организме взрослого человека содержится 200–300 г холестерина. Отложение холестерина в сосудах вызывает атеросклероз и различные сердечные заболевания. Несмотря на то, что биологическая функция холестерина не вполне ясна, он играет важную роль в качестве предшественника стероидных гормонов и желчных кислот. Желчные кислоты, например холевая кислота, синтезируются в печени. Они необходимы для эмульгирования и усвоения жиров.

холестерин холевая кислота

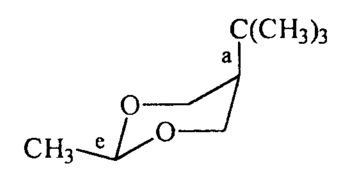
22.6. КОНФОРМАЦИИ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ

При обсуждении конформационного состояния моно- и дизамещенных производных циклогексана мы пользовались только эффективным объемом заместителей, совершенно не принимая во внимание электронные эффекты заместителей. Такой подход был оправдан для карбоциклических соединений, но он оказывается совершенно неудовлетворительным для шестичленных гетероциклических соединений.

Замена одного из атомов углерода в цикле на гетероатом кислорода, серы или азота существенно не изменяет кресловидную форму цикла для тетрагидропирана, тиана и пиперидина; небольшие изменения касаются лишь длин связей и валентных углов при гетероатоме. Для всех этих гетероциклов наиболее стабильной конформацией остается конформация кресла:



Введение одного или двух гетероатомов в цикл приводит к частичному снятию ван-дер-ваальсовых взаимодействий несвязанных атомов двух заместителей. Это можно наглядно проиллюстрировать на примере *цис*-5-*трет*-бутил-2-метил-1,3-диоксана, для которого преобладает конформация с аксиальным положением *трет*-бутильной группы и экваториальной метильной группой. При аксиальном положении *трет*-бутильной группы в этом соединении нет 1,3-диаксиального отталкивания, поскольку эти положения занимают два атома кислорода. Таким образом, стерические эффекты заместителей в гетероциклических соединениях играют менее заметную роль, чем для производных циклогексана:



Наиболее замечательной особенностью монозамещенных производных тетрагидропирана, тиана и 1,3-диоксана является предпочтительное аксиальное положение электроноакцепторного заместителя при соседнем с гетероатомом углероде С–2. Так, например, доля аксиального конформера для 2-метокситетрагидропирана в CCl_4 составляет 83%, а для 2-трихлорэтокситетрагидропирана она возрастает до 95%:

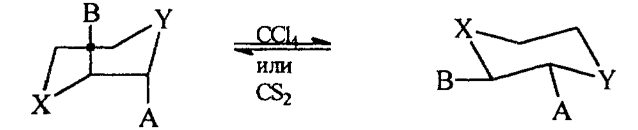
Аналогичная ситуация наблюдается для всех 2-алкокситетрагидропиранов, где доля аксиального конформера изменяется в интервале от 70 до 95%, 2-алкокситианов, 2-галогентетрагидропиранов и многих других производных этих гетероциклов, содержащих группы N_3; NHAc; OAc и т.д. В 1,3-диоксанах и 1,3-дитианах электроноакцепторная группа при С–2 также стремится занять аксиальное положение, где это стремление выражено сильнее, чем для гетероциклов с одним гетероатомом. *Транс*-2,3-дихлор-1,4-диоксаны, 1,4-дитианы и в растворе, и в кристалле целиком находятся в диаксиальной конформации:

Для всех этих соединений наблюдается явно выраженное отклонение от конформационного поведения, характерного для карбоциклических соединений. Отклонение конформационного поведения для целой группы соединений от принятого стандарта называют конформационным эффектом, который в данном случае носит название аномерный эффект. Следует заметить, что аномерный эффект как явление был открыт при изучении конформации гексапираноз моносахаридов, которым он обязан и своим названием. В три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозилхлориде все заместители находятся в аксиальном положении:

Ранние попытки объяснения аномерного эффекта на основе электростатической модели диполь-дипольного отталкивания электроноакцепторного заместителя и гетероатома были неудачны и приводили к непримиримым противоречиям. Рациональное

Таблица 22.6

Аномерный эффект для O- и S-содержащих 6-членных гетероциклических соединений



Соединение	Фрагмент	X	Y	A	B	% аксиального конформера
2-Хлортетрагидропиран	O–C–Cl	CH_2	O	Cl	H	98–100
2-Метокситетрагидропиран	O–C–OCH_3	CH_2	O	OCH_3	H	83
2-Хлортиан	S–C–Cl	CH_2	S	Cl	H	93
2-Хлор-1,4-диоксан	O–C–Cl	O	O	Cl	H	100
2-Хлордитиан-1,4	S–C–Cl	S	S	Cl	H	100
2-Алкокситиан	S–C–OCH_3	CH_2	S	OCH_3	H	90
2-Метокси-1,4-диоксан	O–C–OCH_3	O	O	OCH_3	H	80
2-Метилтиотетрагидропиран	O–C–SCH_3	CH_2	O	SCH_3	H	90
2-Метилтиотиан	S–C–SCH_3	CH_2	S	SCH_3	H	60

описание этого особого конформационного эффекта стало возможным только в рамках метода молекулярных орбиталей. Более того, описание аномерного эффекта можно считать эталоном в современном подходе к решению сложной теоретической проблемы.

22.6.1. ПРИРОДА АНОМЕРНОГО ЭФФЕКТА

Сначала рассмотрим конформации простых молекул, содержащих неподеленные пары электронов. Начнем с этильного аниона $CH_3CH_2^-$. Один из трех метильных атомов водорода в этом карбанионе в самой выгодной заторможенной конформации антиперипланарен орбитали n_σ (индекс σ означает sp^3-гибридизацию орбитали, несущей отрицательный заряд):

При такой конформации возможно взаимодействие между заполненной n_σ-орбиталью и разрыхляющей σ*-орбиталью антиперипланарной связи C–H:

Если один из атомов водорода в метильной группе заменить на электроотрицательный атом X, то он обязательно займет место антиперипланарного водорода. Это связано с тем, что в $XCH_2CH_2^-$ орбиталь σ_{CX}* лежит ниже орбитали σ_{CH}*, поскольку X более электроотрицательный элемент. Следовательно, σ_{CX}* по сравнению с σ_{CH}* лежит ближе к n_σ, и возмущение должно быть бо́льшим:

Кроме того орбиталь σ_{CX}^* сконцентрирована на углероде больше, чем орбиталь σ_{CH}^*, что улучшает перекрывание. Это является также следствием различия в электроотрицательности. Таким образом, оба фактора — энергетическая щель между граничными орбиталями и перекрывание — делают более предпочтительным взаимодействие ($n_\sigma - \sigma_{CX}^*$) по сравнению с ($n_\sigma - \sigma_{CH}^*$).

Рассмотрим теперь молекулу метанола. Для нее в стабильной конформации I три электронные пары CH_3-группы находятся в заторможенных положениях к трем электронным парам группы OH. Если метильную группу заменить на XCH_2, где X — электроотрицательный атом или группа (галоген, OH или NH_2), то для XCH_2OH, возникают две заторможенные конформации II и III:

В *анти*-конформации II каждая гибридная неподеленная пара электронов антиперипланарна двум соседним орбиталям s^* связей C—H. В *гош*-конформации III одна неподеленная пара антиперипланарна σ_{CH}^*, а другая — σ_{CX}^*. Уровень σ_{CX}^* ближе по энергии к неподеленной паре кислорода n_O, чем уровень σ_{CH}^*, и поэтому взаимодействие ($n_O - \sigma_{CX}^*$) предпочтительнее, чем ($n_O - \sigma_{CH}^*$). Таким образом, *гош*-конформация III должна быть более стабильной.

Мы рассмотрели строение $CH_3CH_2^-$ и CH_3OH с точки зрения теории орбиталей, локализованных на отдельных гибридных связях, а теперь опишем строение метанола в рамках метода молекулярных орбиталей. Согласно этому методу, две неподеленные пары кислорода в CH_3OH занимают две разные орбитали — n_π и n_σ:

Уровень n_π лежит выше по энергии, чем n_σ. Следовательно, с точки зрения энергетической щели можно сделать вывод, что из возможных взаимодействий между этими двумя неподеленными парами и орбиталями σ_{CX}^* и σ_{CH}^* взаимодействие ($n_\pi - \sigma_{CX}^*$) будет наиболее предпочтительным.

наиболее предпочтительное взаимодействие

Взаимодействие максимально, когда диэдральный угол (θ) X–C–O–H равен 90°

Однако тонкий баланс других возможных взаимодействий: ($n_\sigma - \sigma_{CH}^*$), ($n_\sigma - \sigma_{CX}^*$), ($n_\pi - \sigma_{CH}^*$), а также близкое расположение двух *гош*-атомов водорода (диэдральный угол H–C–O–H всего 30°) изменяет конформацию, так что на самом деле угол θ меньше 90°.

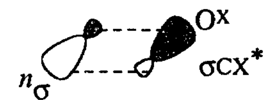
С позиции теории орбиталей, локализованных на связях, можно говорить об очень простом правиле: *гош*-конформация XCH_2OH предпочтительнее потому, что одна гибридная неподеленная пара кислорода должна быть антиперипланарна орбитали σ_{CX}^*.

Теперь вернемся к аномерному эффекту. Конформационная предпочтительность аксиального конформера в 2-алкокси- и 2-галогентетрагидропиранах и родственных соединениях по существу эквивалентна предпочтительности *гош*-конформации для XCH_2OH:

не выгодно

выгодно

Аномерный эффект определяет не только соотношение конформеров, но сказывается также и на длинах связей. При взаимодействии ($n_\sigma - \sigma_{CX}$*) усиливается степень связывания между углеродом и кислородом, и следовательно, связь C—O должна укорачиваться.



Это взаимодействие приводит также к некоторому переносу заряда на разрыхляющую орбиталь σ_{CX}*, что должно ослабить связь между C и X, т.е. удлинять ее. Для примера возьмем длины связей C—O и C—Cl в *цис*-2,3-дихлор-1,4-диоксане:

C_2—O_1 1,394
C_3—O_4 1,428
C_2—Cl 1,819 Å
C_3—Cl 1,781 Å

Связь C_2—Cl аксиальна и антиперипланарна неподеленной паре O_1. Связь C_3—Cl экваториальна и не антиперипланарна ни к одной из неподеленных пар O_4. Поэтому связь C_2—O_1 короче связи C_3—O_4, а связь C_2—Cl длиннее связи C_3—Cl.

Аномерный эффект представляет собой общее явление в органической химии и проявляется даже для связей C—H, хотя в общем в этом случае величина эффекта должна быть меньше из-за высокого уровня σ_{CX}*. Например, из двух стабильных конформаций 2,4,6-триметил-1,3-диоксанов IV и V в конформере IV

каждый из атомов кислорода имеет неподеленную пару, антиперипланарную связи C_2—H, а в конформере V антиперипланарных неподеленных пар нет. Следовательно, связь C_2—H в IV должна быть слабее, чем в V. Это проявляется в том, что радикальный отрыв водорода, связанного с C_2, под действием *трет*-бутилокси-радикала в IV происходит со скоростью на порядок большей, чем в V:

IV →(+t-BuO•, -t-BuOH) радикал ←(+t-BuO•, -t-BuOH) V

22.7. ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ЦИКЛОПРОПАНА И ЦИКЛОБУТАНА

Циклопропан был получен с выходом 70% в чистом виде Г. Густавсоном в России в 1887 г. при действии цинковой пыли на 1,3-дибромпропан в спиртовом растворе. Эта реакция и сейчас является лучшим методом получения самого циклопропана:

$$BrCH_2CH_2CH_2Br + Zn \xrightarrow[CH_3CH_2OH;\ 80^\circ C]{NaI;\ Na_2CO_3} \triangledown + ZnBr_2 .$$

(70%)

Из других методов создания трехчленного цикла следует отметить в первую очередь метод, заключающийся во взаимодействии 1,2-дибромэтана с натриймалоновым или натрийцианоуксусным эфиром в условиях межфазного катализа солями тетраалкиламмония (см. гл. 17, ч. 3). Ранее было рассмотрено образование трехчленного цикла при стереоспецифическом присоединении карбена и дигалокарбенов к алкенам (см. гл. 5, ч. 1). Это наиболее общие и важные в синтетическом отношении методы синтеза производных циклопропана. К ним примыкает ме-

тод, описанный впервые Э. Бюхнером в 1885 г. α, β-Ненасыщенные кетоны и сложные эфиры присоединяют диазометан с образованием пиразолинов. Эта реакция представляет собой частный случай большой группы реакций так называемого 1,3-диполярного циклоприсоединения (гл. 25, ч. 4) и отличается высокой стереоспецифичностью *син*-присоединения диазометана к активированной двойной связи:

$$HC{-}COOCH_2CH_3 \,\|\, HC{-}COOCH_2CH_3 + CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \longrightarrow$$

CH_2—C(H)—$COOCH_2CH_3$, N=N—C(H)—$COOCH_2CH_3$

пиразолин

$$H{-}C{-}COOCH_2CH_3 \,\|\, COOCH_2CH_3{-}C{-}H + CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \longrightarrow$$

CH_2—C(H)—$COOCH_2CH_3$, N=N—C(H)—$COOCH_2CH_3$

При термическом или фотохимическом разложении пиразолины теряют молекулу азота и превращаются в производные циклопропана. Однако термическое и фотохимическое разложение пиразолинов не стереоспецифично и обычно приводит к смеси двух геометрических изомеров замещенного циклопропана:

CH_2—C(H)—$COOCH_2CH_3$, N=N—C(H)—$COOCH_2CH_3$ $\xrightarrow{h\nu}$ C_2H_5OOC—△—$COOC_2H_5$ + C_2H_5OOC—△—$COOC_2H_5$

H_3C, CH_2, CH_3, H, H, N=N $\xrightarrow{t\,°C}$ CH_3—△—CH_3 + CH_3—△—CH_3

Особый случай замыкания трехчленного цикла представляют реакции γ-(1,3)-элиминирования. Такое элиминирование реализуется только в том случае, если в γ-положении к уходящей группе имеется сильная электроноакцепторная группа, например CN- или C(O)R-группы:

$$ClCH_2CH_2CH_2CN \xrightarrow[\text{эфир}]{NaNH_2} \triangleright\!\!-CN \quad (67\%)$$

Циклобутанкарбоновая кислота получается с выходом 42–44% при алкилировании натриймалонового эфира 1,3-дибромпропаном, последующем омылении и декарбоксилировании циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты. Это один из общих методов создания четырехчленного цикла, поскольку из серебряной соли этой кислоты с помощью реакции Бородина–Хунсдиккера или реакции Кочи можно легко получить циклобутилгалогениды.

Другой общий метод построения циклобутанового кольца заключается в [2+2]-циклоприсоединении алкенов. Согласно правилам сохранения орбитальной симметрии Вудворда–Гофмана (гл. 25, ч. 4), эта реакция, как согласованный процесс, запрещена по симметрии для термически инициированных процессов, но разрешена для фотохимической циклодимеризации алкенов. Для самих алкенов препаративное значение фотохимической циклодимеризации невелико, так как при фотовозбуждении образуется малореакционноспособная триплетная форма алкена, которая уже не подвергается согласованной реакции присоединения к невозбужденной молекуле алкена. Такая реакция протекает ступенчато и дает смесь *цис-* и *транс-*аддуктов с низким выходом.

Фотохимическая реакция [2+2]-циклоприсоединения дает хорошие результаты в случае внутримолекулярного образования четырехчленного цикла при синтезе каркасных полициклических соединений, например при превращении норборнадиена — (бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диена) — в квадрициклан:

λ = 205 нм (75%)

норборнадиен квадрициклан

Выход квадрициклана возрастает до 95%, если в качестве сенсибилизатора использовать ацетофенон при облучении светом с длиной волны 313 нм. Более сложный пример иллюстрирует фотохимическую димеризацию циклопентенонов:

2 O hν O O + O O

Внутримолекулярными реакциями [2+2]-циклоприсоединения получен ряд очень интересных каркасных соединений, например производных кубана:

$\xrightarrow{h\nu}$ $\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ COOH, HOOC

Двойная связь в α,β-ненасыщенных кетонах, сложных эфирах и нитрилах также вступает в реакцию фотохимического циклоприсоединения с алкенами:

CN, O $+ \ CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{h\nu}$ CN, O

Важной в синтетическом отношении и весьма общей реакцией является фотохимическое присоединение альдегидов или кетонов к алкенам с образованием оксетанов — четырехчленных циклических простых эфиров с одним гетероатомом:

$C_6H_5C(=O)H$ + $\xrightarrow{h\nu}$ C_6H_5, H, O (70%)

$(C_6H_5)C{=}O + (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[C_6H_6]{h\nu\ 10°C}$ (93%)

3,3-диметил-2,2-дифенилокса-циклобутан

$H_2C{=}O + CH_2{=}C{=}O \xrightarrow[\text{эфир}]{ZnCl_2\ 10°C}$

кетен

(88%)

окса-2-циклобутанон (β-пропиолактон)

Производные циклобутана и циклопентана, но не более высоких циклов, получаются с помощью модифицированной реакции Вюрца для циклизации 1,4- или 1,5-дигалогенидов. Эти галогениды обычным образом превращают в димагнийорганические соединения при взаимодействии с магнием в ТГФ, которые затем обрабатывают солями серебра, обычно трифлатом серебра CF_3SO_3Ag. Образующееся в качестве промежуточного соединения органическое соединение серебра разлагается с расщеплением связи углерод-серебро и одновременным образованием новой связи углерод-углерод. Реакция протекает в очень мягких условиях с высоким выходом для производных циклобутана и циклопентана:

$$\xrightarrow[\text{2) } CF_3SO_3Ag]{\text{1) Mg; ТГФ}} \quad (61\%)$$

$$\xrightarrow[\text{2) } CF_3SO_3Ag]{\text{1) Mg; ТГФ}} \quad (82\%)$$

22.8. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦИКЛОПРОПАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Кольцо циклопропана очень устойчиво по отношению к действию самых разнообразных окислителей: озона, перманганата и дихромата калия, что резко отличает циклопропан и его производные от алкенов Однако напряжение цикла проявляется во многих реакциях циклопропана, протекающих с расщеплением трехчленного цикла. Он подвергается гидрогенолизу до пропана при каталитическом гидрировании, однако в более жестких условиях по сравнению с этиленом и пропиленом:

$$CH_3CH_2CH_3 \xleftarrow[CH_3CH_2OH]{H_2;\ Ni;\ 120^\circ C} \triangledown \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{H_2;\ Pt;\ 50^\circ C} CH_3CH_2CH_3$$

$$\text{спиро[4,2]гептан} \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{H_2;\ Pt;\ 80°C} \text{1,1-диметилциклопентан} \ (91\%)$$

Кольцо циклопропана расщепляется при нагревании с водным раствором галогеноводородов. Эта реакция подчиняется правилу Марковникова:

$$\text{1,1-диметилциклопропан} \xrightarrow[H_2O-CH_3CH_2OH]{HBr} CH_3-CBr(CH_3)-CH_2CH_3$$

Интересно отметить, что сухой бромистый водород не расщепляет циклопропановое кольцо и при 300°С.

Производные циклопропана реагируют с солями ртути. Эта реакция, открытая Р.Я. Левиной, напоминает оксимеркурирование алкенов. Направление раскрытия цикла также соответствует правилу Марковникова:

$$\text{1,1-диметилциклопропан} + Hg(OAc)_2 \xrightarrow[t\,°C]{\text{ТГФ-вода}} CH_3-C(CH_3)(OH)-CH_2CH_2HgOAc \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{NaBr} CH_3-C(CH_3)(OH)-CH_2CH_2HgBr$$

Циклопропан реагирует при облучении с хлором и бромом, при этом с хлором образуются продукты как прямого замещения, так и раскрытия цикла, а с бромом только 1,3-дибромпропан:

$$Cl(CH_2)_3Cl \xleftarrow[h\nu;\ >100°C]{Cl_2} \text{циклопропан} \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} \text{циклопропил}-Cl + HCl$$

$$\text{циклопропан} \xrightarrow[h\nu]{Br_2} Br(CH_2)_3Br$$

Циклопропановое кольцо настолько стабильно к действию окислителей, что алкилциклопропаны реагируют только по α-положению без раскрытия цикла. Наиболее наглядным примером такого рода реакции является озонолиз тетраспироциклопропана, приводящий к моно- и диспирокетонам:

1) O_3; CH_2Cl_2; 78°C
2) $(C_6H_5)_3P$

O O O +

Аналогично окислительный озонолиз *транс*-1,2-дифенилциклопропана дает *транс*-циклопропан-1,2-дикарбоновую кислоту:

C_6H_5 C_6H_5 1) O_3; CH_2Cl_2; −78°C, 2) H_2O_2; CH_3COOH → COOH HOOC

Циклопропан является наиболее сильной С—Н-кислотой из всех циклоалканов, что можно предсказать исходя из усиления *s*-характера связи С—Н в циклопропане по сравнению со связью С—Н в остальных циклоалканах. Циклопропан характеризуется величиной рK_a порядка 36—38 и поэтому металлируется при взаимодействии с *н*-бутиллитием или *трет*-бутиллитием в гексане. Арилциклопропаны отщепляют протон уже при действии раствора *трет*-бутилата калия в ДМСО:

+ C_4H_9Li (гексан, −30°C) → C_4H_{10} + Li

C_6H_5 ($(CH_3)_3CO^{\ominus}K^{\oplus}$, ДМСО 25°C) → C_6H_5 + $(CH_3)_3COH$
⊖ $K^{\oplus}$

Замещенные циклопропилкарбанионы сохраняют свою конфигурацию, что используется в разнообразных синтезах для введения новых функциональных групп при взаимодействии с различными электрофильными агентами.

Циклобутан значительно менее реакционноспособен, чем циклопропан. Он не реагирует с размыканием цикла ни с галогенами, ни с галогеноводородами, ни с ацетатом ртути. Его цикл разрушается при каталитическом гидрировании на платине только при 150°С с образованием *н*-бутана. Циклопентан подвергается гидрогенолизу при 300°С.

Циклопентан, циклогексан и циклогептан не обладают какими-либо специфическими свойствами, резко отличающими их

от обычных алканов, свойства которых были рассмотрены в гл. 4 (ч. 1). Получение соединений с пяти-семичленным циклом было приведено ранее в различных разделах этой книги, и мы здесь кратко перечислим эти методы. Кетоны ряда циклопентана, циклогексана и циклогептана образуются с удовлетворительным или высоким выходом при пиролизе Ba-, Ca-солей соответствующих дикарбоновых кислот или при конденсации Дикмана с последующим кислотным гидролизом циклических 1,3-кетоэфиров. Соединения с пяти-семичленным циклом образуются при взаимодействии соответствующих 1,4-, 1,5- и 1,6-дигалогеналканов с натриймалоновым эфиром. Дибромалканы реагируют с натрием или цинком по типу реакции Вюрца, при этом из 1,5-дибромпентана образуется циклопентан, а из 1,6-дибромгексана — циклогексан. Циклогексан и его производные получаются при каталитическом гидрировании ароматических соединений (гл. 12, ч. 2). Наконец, циклопентан, циклогексан и некоторые их алкильные производные выделяют непосредственно из нефти.

22.9. ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ СО СРЕДНИМ РАЗМЕРОМ ЦИКЛА И МАКРОЦИКЛОВ

Лучшим и несомненно наиболее универсальным методом синтеза циклических соединений с размером цикла от восьми и более атомов углерода является ацилоиновая конденсация диэфиров α,ω-дикарбоновых кислот, описанная ранее в гл. 17 (ч. 3):

$$(CH_2)_n\begin{cases}COOCH_2CH_3\\COOCH_2CH_3\end{cases} \xrightarrow[\text{ксилол; 140°C}]{Na} \left[(CH_2)_n\begin{cases}C{-}ONa\\\|\\C{-}ONa\end{cases}\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{(CH_3)_3SiCl} (CH_2)_n\begin{cases}C{-}OSi(CH_3)_3\\\|\\C{-}OSi(CH_3)_3\end{cases} \xrightarrow[H_2O]{H_3O^+} (CH_2)_n\begin{cases}C{=}O\\|\\CH{-}OH\end{cases} \quad (50{-}95\%)$$

$$n = 6{-}27$$

Второй по важности метод синтеза макроциклических соединений заключается во внутримолекулярной циклизации α,ω-динитрилов. Эта реакция известна под названием конденсации Торпа–Циглера. По своей сути она аналогична внутримолекулярной конденсации Дикмана, но вместо диэфиров здесь используют динитрилы как соединения, содержащие более сильную электроноакцепторную группировку. Для того, чтобы понизить

роль межмолекулярной конденсации, реакцию необходимо проводить в условиях высокого разбавления, т.е. при концентрации динитрила порядка 10^{-5} М. Изменение концентрации не отражается на скорости мономолекулярной реакции циклизации, но уменьшение концентрации α,ω-динитрила приводит к понижению скорости бимолекулярной реакции межмолекулярной конденсации. Этот принцип лежит в основе метода высокого разбавления при любом варианте внутримолекулярного взаимодействия. К. Циглер впервые в органической химии (1933 г.) применил его к конденсации динитрилов в диэтиловом эфире, используя в качестве основания растворимый в эфире этиланилид лития $C_6H_5{-}NLi{-}CH_2CH_3$. В настоящее время вместо эфира чаще используют ТГФ, а в качестве основания — диизопропиламид лития или бис-(триметилсилил)амид натрия или лития:

$$(CH_2)_n\left\langle\begin{matrix}CH_2C{\equiv}N\\ CH_2C{\equiv}N\end{matrix}\right. \xrightarrow[\text{эфир}]{LiN(CH_2CH_3)(C_6H_5)} (CH_2)_n\left\langle\begin{matrix}CH_2C{\equiv}N\\ \overset{\ominus}{C}H{-}C{\equiv}N\end{matrix}\right.\ Li^{\oplus} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_2)_n\left\langle\begin{matrix}CH_2C{=}\overset{\ominus}{N}{-}\overset{\oplus}{Li}\\ CH{-}C{\equiv}N\end{matrix}\right. \xrightarrow[H_2O,\ t\,^{\circ}C]{H_3O^+} \begin{matrix}CH_2{-}C{=}O\\ |\quad\ \ |\\ (CH_2)_n{-}CH{-}COOH\end{matrix} \xrightarrow{-CO_2} \begin{matrix}CH_2{-}C{=}O\\ |\quad\ \ |\\ (CH_2)_n{-}CH_2\end{matrix}$$

Высокое разбавление достигается без применения большого объема растворителя с помощью очень медленного прибавления эфирного раствора динитрила к кипящему раствору конденсирующего агента. Циклогептанон и циклооктанон получаются этим способом с выходом 95 и 88% соответственно, а кетоны, содержащие пятнадцать и более атомов углерода, — с выходом в интервале от 60 до 80%. Для экзальтона (циклопентадеканона) выход составляет 60%. Однако циклические кетоны $C_9{-}C_{13}$ получаются с очень низким (1–8%) выходом, и метод Торпа–Циглера в сущности непригоден для получения кетонов со средним циклом.

Пиролиз Са-, Ва- и даже ториевых солей дикарбоновых кислот (гл. 16) дает не более 5% циклических кетонов при $n > 15$ и вообще не приводит к образованию циклоалканонов с $C_9{-}C_{12}$.

В главе 7 (ч. 1) были описаны некоторые примеры циклоолигомеризации 1,3-диенов и совместной олигомеризации 1,3-диенов и этилена на гомогенных комплексных металлоорганических соединениях переходных металлов или катализаторах типа

Циглера—Натта. Эти процессы нашли промышленное применение для получения полиеновых циклических углеводородов с восьми-, десяти- и двенадцатичленным циклом и сделали их легкодоступными для дальнейшей трансформации. Однако этот метод непригоден для получения циклических углеводородов с нечетным числом атомов углерода в цикле. Единственной разумной альтернативой в этом случае остается ацилоиновая конденсация сложных эфиров соответствующих дикарбоновых кислот.

22.10. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ СО СРЕДНИМ РАЗМЕРОМ ЦИКЛА

В первом разделе этой главы проводилось подразделение циклоалканов и их производных на соединения с малым (C_3—C_4), обычным (C_5—C_7), средним (C_8—C_{11}) циклом и макроциклы. Ранее уже отмечалось, что выделение в особую группу средних циклов связано с ростом энергии напряжения с 6 ккал/моль для циклопентана и циклогептана до 12—13 ккал/моль — для C_9—C_{11}-циклов. Возрастание общей энергии напряжения обусловлено ростом торсионного напряжения и появлением у этих циклов нового типа напряжения — трансаннулярного напряжения Прелога, характерного для ван-дер-ваальсова отталкивания атомов водорода или других групп, находящихся у пространственно сближенных противоположных концов кольцевых систем с восемью-одиннадцатью атомами углерода. Это в свою очередь оказывается причиной целого ряда аномалий в химическом поведении функциональных производных средних циклов. Так, например, цикланоны C_8—C_{11} практически не образуют циангидринов, т.е. равновесие циангидринного синтеза сильно смещено влево. Эти же кетоны крайне медленно реагируют с фенилгидразином. Для соединений со средним размером цикла наиболее характерны так называемые трансаннулярные реакции, когда функциональная группа вводится к атому углерода, расположенному с противоположной стороны кольца по отношению к атому, несущему уходящую группу. Такие реакции интенсивно изучались в 1950—1960 гг. Коупом, Прелогом и др. Приведем несколько наиболее типичных примеров из большого числа трансаннулярных реакций в средних циклах.

При взаимодействии *цис*-циклооктена с пермуравьиной кислотой, которая является обычным реагентом для получения *транс*-1,2-диолов, было выделено два диола (А. Коуп, 1952 г.). Один из них действительно был ожидаемый *транс*-циклооктандиол-1,2, а вторым оказался *цис*-циклооктандиол-1,4. Образование 1,4-диола можно понять, если принять во внимание, что в восьмичленном цикле возможно трансаннулярное перемещение гидрид-

иона через кольцо к карбокатиону, возникающему в качестве интермедиата. Предполагаемая последовательность превращений включает образование протонированного эпоксида с последующим трансаннулярным перемещением гидрид-иона.

Теоретически возможны два различных пути миграции гидрид-иона 1—3 и 1—5, которые оба приводят к образованию *цис*-циклооктандиола-1,4. С помощью селективно дейтерированных *цис*-эпоксидов было установлено, что реализуются оба возможных механизма миграции гидрид-иона, и этот процесс происходит строго стереоспецифично, поскольку из *цис*-циклооктена получается только *цис*-изомер циклооктандиола-1,4:

цис-циклооктен; $\xrightarrow[HCOOH\text{-}H_2O]{HC(O)OOH}$; $\rightleftharpoons^{H^+}$; $\xrightarrow{H_2O}$ *транс*-1,2-циклооктандиол; 1,5-H$^\ominus$; 1,3-H$^\ominus$; $-H^+$; H_2O

циклооктен-3-ол-1 *цис*-циклооктандиол-1,4 циклооктен-4-ол-1 *цис*-циклооктандиол-1,4

Помимо двух диолов при взаимодействии *цис*-циклооктена с пермуравьиной кислотой получаются два других продукта: циклооктен-3-ол-1 и циклооктен-4-ол-1. Образование этих аномальных продуктов также согласуется с механизмом, включающим трансаннулярную миграцию гидрид-иона.

При гидроксилировании *транс*-циклооктена под действием пермуравьиной кислоты в качестве главного продукта получается *транс*-циклооктандиол-1,4, т.е. миграция гидрид-иона в этом случае также осуществляется строго стереоспецифично.

Циклоалкены с 9-, 10-, 11-членным размером цикла при гидроксилировании пермуравьиной кислотой вообще не образуют 1,2-диолов — «нормальных» продуктов этой реакции. При гидроксилировании *транс*-циклодецена в качестве основных продуктов получаются *транс*-циклодекандиол-1,6 и *транс*-декалол-1. (В. Прелог, 1952 г.):

HC(O)OOH / HCOOH-H_2O

транс-циклодекан-диол-1,6 + *транс*-декалол-1

Механизм этой реакции можно интерпретировать таким же образом, что и для циклооктена. Карбокатион, образующийся при раскрытии эпоксидного цикла, может стабилизироваться в результате 1,5-сдвига гидрид-иона от атома углерода C−5, пространственно сближенного с карбокатионным центром:

HC(O)OOH / HCOOH−H_2O ; H^+ ; 1,5 ~ $H^{\ominus}$; H_2O

транс-циклодекандиол-1,6

Другая возможность стабилизации исходного карбокатиона заключается в образовании новой углерод-углеродной связи через кольцо между атомами углерода C−1 и C−6 с последующим отщеплением протона от C−6 и образованием *транс*-декалола-1:

$-H^+$

транс-декалол-1

Аналогично из *цис*-циклодецена получается *цис*-циклодекандиол-1,6. В отличие от циклоалкенов со средним размеров цикла гидроксилирование циклогексена, циклогептена, циклододецена и его высших гомологов приводит к получению обычных *транс*-1,2-диолов, а не продуктов трансаннулярных реакций.

Сходный пример трансаннулярного перемещения гидрид-иона наблюдался при дегидратации 1-метилциклодекандиола-1,6 с образованием в конечном итоге 6-метилциклодеканона:

Первоначально в результате отщепления гидроксильной группы от атома C_1 образуется третичный карбокатион. Его стабилизация достигается трансаннулярным перемещением гидрид-иона от атома C_6, сближенного в пространстве с атомом C_1. Одновременно из гидроксильной группы при C_6 отщепляется протон и она превращается в карбонильную группу 6-метилциклодеканона.

Трансаннулярная миграция гидрид-иона наблюдается и в мономолекулярных реакциях сольволиза циклоалкилтозилатов со средним размером цикла. Так, например, при ацетолизе *цис*-5-*трет*-бутилциклооктилтозилата в качестве единственного продукта реакции с очень высоким выходом получается циклооктен, образование которого можно представить только в результате 1,5-миграции гидрид-иона через кольцо:

Своеобразная трансаннулярная циклизация происходит в девяти- и десятичленных 1,5- и 1,6-азацикланонах (кетоаминах):

Подобное трансаннулярное взаимодействие было обнаружено для девятичленных циклах, содержащих пространственно сближенные сложноэфирную и амидную группы (В.К. Антонов, М.М. Шемякин):

Трансаннулярное взаимодействие наблюдается и в реакциях электрофильного присоединения к двойной связи соединений со средним размером цикла. Так, например, при присоединении брома к *цис-,цис*-циклононадиену-1,5 образуется бициклический дибромид. Его образование можно представить как участие второй двойной связи в стабилизации карбокатионного интермедиата:

22.11. ЦИКЛОАЛКЕНЫ И ЦИКЛОАЛКИНЫ

Циклоалкены известны для всех циклов, начиная с циклопропена. Циклоалкены от циклопропена до циклогептена включительно представляют собой *цис*-изомеры, поскольку *транс*-форма для них невозможна по стерическим причинам. Однако циклы, начиная с циклооктена, могут находиться и в *цис*-, и в *транс*-формах. Для циклоалкенов C_8—C_{10} *цис*-изомер еще стабильнее, чем *транс*, так как *транс*-изомеры содержат «напряженную» двойную связь, но начиная с циклододецена восстанавливается обычный для алкенов порядок термодинамической стабильности, когда *транс*-изомер более стабилен, чем *цис*-изомер (табл. 22.7).

Таблица 22.7

Стабильность *цис*- и *транс*-циклоалкенов

Соединение	$\Delta H_{цис}-\Delta H_{транс}$, ккал/моль	Соединение	$\Delta H_{цис}-\Delta H_{транс}$, ккал/моль
Циклооктен	−9,7	Циклоундецен	+0,1
Циклононен	−2,8	Циклододецен	+0,4
Циклодецен	−3,5	Циклотридецен	+1,2

Циклоалкены получают теми же методами, что и ациклические аналоги — алкены (см. гл. 5, ч. 1). *Цис*- и *транс*-изомеры циклооктена и циклононена высокой степени стереохимической чистоты образуются в результате стереоспецифического восстановления или гидрирования тройной связи циклооктина и циклононина. *Цис*-циклоалкены получаются при гидрировании циклоалкинов на коллоидальном никеле Р-2-Ni или диизобутилалюминийгидридом (ДИБАЛ-Н) с последующим кислотным расщеплением винилалана. *Транс*-изомеры циклооктена, циклононена и их высших гомологов образуются при восстановлении соответствующих циклоалкинов раствором натрия или лития в жидком аммиаке при −33°C.

H_2O + циклооктин $\xrightarrow[CH_3CH_2OH;\ H_2NCH_2CH_2NH_2]{Ni(OAc)_2;\ NaBH_4}$ *цис*-циклооктен

циклооктин $\xrightarrow[\text{жидк. аммиак; } -33^\circ C]{Na}$ *транс*-циклооктен

Производные с десятичленным и более высоким размером цикла в реакциях элиминирования по Гофману триметиламина из гидроксидов циклоалкилтриметиламмония дают *транс*-циклоалкены. Производные циклопентил-, циклогексил- и циклогептилтриметиламмония дают при пиролизе только *цис*-циклоалкены, так как соответствующие *транс*-изомеры неизвестны. Пиролиз гидроксида циклооктилтриметиламмония приводит к смеси *цис*- и *транс*-циклооктенов (2 : 3), где преобладает *транс*-изомер:

$$(CH_2)_{n-2}\langle CH_2—CH—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\overset{\ominus}{O}H \xrightarrow[H_2O]{120–160^\circ C} (CH_2)_{n-2}\langle CH=CH + N(CH_3)_3 + H_2O$$

n = 5,6,7 *цис*-циклоалкен

n = 8, 9 *цис*- и *транс*-циклоалкены

n = 10−12 *транс*-циклоалкен

$$\text{C}_8\text{H}_{15}\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3\overset{\ominus}{\text{O}}\text{H} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{110-120^\circ\text{C}} \text{цис-} + \text{транс-}$$

цис- (89%) *транс-*
(*цис-/транс-* = 2:3)

Из циклоалкенов специального упоминания, несомненно, заслуживает циклопропен. Энергия напряжения для циклопропена составляет примерно 55 ккал/моль (280 кДж/моль), что вдвое превышает величину энергии напряжения для циклопропана (27 ккал/моль) без двойной связи. Циклопропен впервые был описан Н.Я. Демьяновым еще в 1923 г., но выделить его в чистом виде удалось лишь 40 лет спустя. Синтез циклопропена основан на исчерпывающем метилировании циклопропиламина и последующем гофмановском расцеплении четвертичного основания:

$$Cl(CH_2)_3CN \xrightarrow[\text{эфир}]{NaNH_2} \triangleright\!-CN \xrightarrow[\text{2) } CH_3CH_2OH]{\text{1) HCl; эфир}} \triangleright\!-C(=\overset{\oplus}{N}H_2Cl^{\ominus})OC_2H_5 \xrightarrow{t\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \triangleright\!-CONH_2 \xrightarrow[CH_3OH]{Br_2;\ CH_3ONa} \triangleright\!-NHCOOCH_3 \xrightarrow{\text{1) } H_2O;\ H_3O^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \triangleright\!-NH_2 \xrightarrow{CH_3I} \triangleright\!-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3I^{\ominus} \xrightarrow{AgOH}$$

$$\longrightarrow \triangleright\!-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\overset{\ominus}{O}H \xrightarrow[\text{в токе аргона}]{325^\circ C} \text{циклопропен} + N(CH_3)_3 + H_2O$$

Ключевой стадией этой последовательности превращений является гофмановское расщепление четвертичного аммониевого основания. Циклопропен абсолютно стабилен только в твердом виде при −196°С, но уже при −80°С он самопроизвольно полимеризуется.

Чрезвычайно интересный и необычный класс ненасыщенных циклических углеводородов образуют циклоалкины. Первые исследования по образованию и стабильности циклоалкинов были выполнены А.Е. Фаворским и его учениками еще в 1936−1940 гг. При отщеплении двух атомов брома от 1,2-дибромциклооктена под действием магния, натрия или цинка наряду с девятью другими продуктами образуется в небольшом количестве и циклооктин, но он не был выделен из них в чистом виде:

Однако этим методом не удалось получить циклогептин и циклогексин из дигалогенциклогептена и дигалогенциклогексена. При обработке 1,2-дибромциклогексена-1 натрием или магнием Фаворский выделил тример циклогексина — тритетраметиленбензол. Это определенно указывает на образование циклогексина в качестве крайне нестабильного интермедиата:

Отсюда был сделан вывод, что циклоалкины стабильны и могут быть выделены в чистом виде лишь начиная с циклооктина. Это предположение полностью подтвердилось через тридцать лет, когда удалось уловить и другие нестабильные циклоалкины с меньшим числом звеньев в цикле. Для этого пришлось разработать другой метод создания тройной связи в цикле. Старые классические методы дегидрогалогенирования или дегалогенирования здесь оказались малопригодны, так как они приводят к сложным смесям циклических алкинов, алленов, 1,3-диенов и полимерных продуктов. Удовлетворительным оказался метод окисления дигидразонов циклических 1,2-дикетонов окисью ртути в бензоле в присутствии твердой КОН. Этим способом А. Бломк-

вист и В. Прелог синтезировали восьми-четырнадцатичленные циклоалкины с выходами от 9 до 70%:

$$(CH_2)_{n-2}\left[\begin{matrix}=N-NH_2\\=N-NH_2\end{matrix}\right. \xrightarrow[C_6H_6;\ 80°C]{HgO;\ KOH} \left[(CH_2)_{n-2}\left[\begin{matrix}=\overset{\oplus}{N}=\ddot{N}:^{\ominus}\\=\underset{\oplus}{N}=\ddot{N}:^{\ominus}\end{matrix}\right.\right] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{-2N_2} (CH_2)_{n-2}\,\| \ + 2N_2 \qquad \begin{matrix}n = 8\ (9\%)\\ n = 9\ (39\%)\end{matrix}$$

$$(CH_2)_{n-2}\left[\begin{matrix}=N-NH_2\\=N-NH_2\end{matrix}\right. \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -70°C]{Pb(OAc)_4} (CH_2)_{n-2}\,\| + Pb(OAc)_2 + CH_3COOH + N_2$$

$n = 8$ (52%) $n = 9$ (63%) $n = 10$ (67%)

Количество циклооктина, полученного окислением дигидразона 1,2-циклооктандиона окисью ртути, не превышает 9%, а для циклононина повышается до 39%. Выход циклооктина повышается до 52%, циклононина до 63%, циклодецина до 67%, если в качестве окислителя дигидразонов использовать тетраацетат свинца в хлористом метилене при −78°С. Энергия напряжения циклооктина составляет 21 ккал/моль, а циклононина 16,5 ккал/моль.

Однако и этим способом не удалось получить в чистом виде циклогептин, циклогексин с энергией напряжения непредельного цикла 32 и 50 ккал/моль, соответственно. Зафиксировать образование этих крайне нестабильных циклоалкинов удалось Г. Виттигу, применяя в качестве «перехватчика» этих нестабильных интермедиатов исключительно активный диен — 2,3,4,5-тетрафенилциклопентадиенон («тетрациклон»). Циклоалкин в этом случае играет роль активного диенофила. Выходы аддуктов с тетрациклоном для циклогептина и циклогексина составляют 98% и 88%, соответственно:

$$(CH_2)_{n-2}\text{(триазол: }N{=}N{-}N(NH_2)) \quad \text{или} \quad (CH_2)_{n-2}\left[\begin{matrix}=N-NH_2\\=N-NH_2\end{matrix}\right. \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ -78°C;\ C_5H_5N]{Pb(OAc)_4}$$

$$\longrightarrow \left[(CH_2)_{n-2} \text{(циклоалкин)} \right] \xrightarrow{\text{тетрафенилциклопентадиенон}} (CH_2)_{n-2}\text{-}C_6(C_6H_5)_4 + CO$$

$n = 6–7$

Период полураспада для циклогептина с энергией напряжения 32 ккал/моль составляет около 1 ч при −78°C и 2 мин — при −25°C, для циклогексина — несколько секунд даже при −110°C. Циклооктин и циклоалкины с большим размером цикла стабильны при 20°C, хотя все они легко окисляются на воздухе.

22.12. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПИРОАЛКАНЫ И КАРКАСНЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Существует огромное количество би-, три- и полициклических углеводородов, спиранов и каркасных соединений, рассмотрение которых выходит за рамки этой книги. Здесь же будут приведены краткие, иногда просто отрывочные сведения о некоторых необычных молекулах, обладающих либо необычной структурой, либо очень высокой энергией напряжения, но тем не менее способных к самостоятельному существованию.

Спироалканы — это бициклические соединения, имеющие только один общий для двух циклов атом углерода. Низшие члены ряда спироалканов обладают высокой энергией напряжения, однако вполне доступны с помощью обычных методов органического синтеза. Спиро[2,2]пентан имеет энергию напряжения 63 ккал/моль. Впервые этот углеводород был получен Густавсоном еще в 1896 г. действием цинковой пыли на тетрабромид пентаэритрита в водном спирте. При этом наряду со спиропентаном получается некоторое количество метиленциклобутана. Образование метиленциклобутана катализируется ионами цинка. Для того, чтобы полностью подавить образование метиленциклобутана, для связывания ионов цинка вводится натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА):

$$C(CH_2Br)_4 \xrightarrow[\text{спирт-вода}]{\text{Zn; ЭДТА}} \text{спиропентан} + 2ZnBr_2$$

(81%)

Современный метод синтеза спиро[2,2]пентана основан на электровосстановлении тетрабромида пентаэритрита:

$$C(CH_2Br)_4 + 4\bar{e} \xrightarrow[4\ ч;\ 20°C]{ДМФА;\ LiBr;\ 40В} \text{спиропентан} + 4Br^{\ominus}.$$

Особый класс углеводородов составляют полиспироциклопропаны, у которых скелет построен из спиросочлененных трехчленных циклов. Такие углеводороды получили название триангуланы, общая формула неразветвленных триангуланов может быть представлена следующим образом:

n

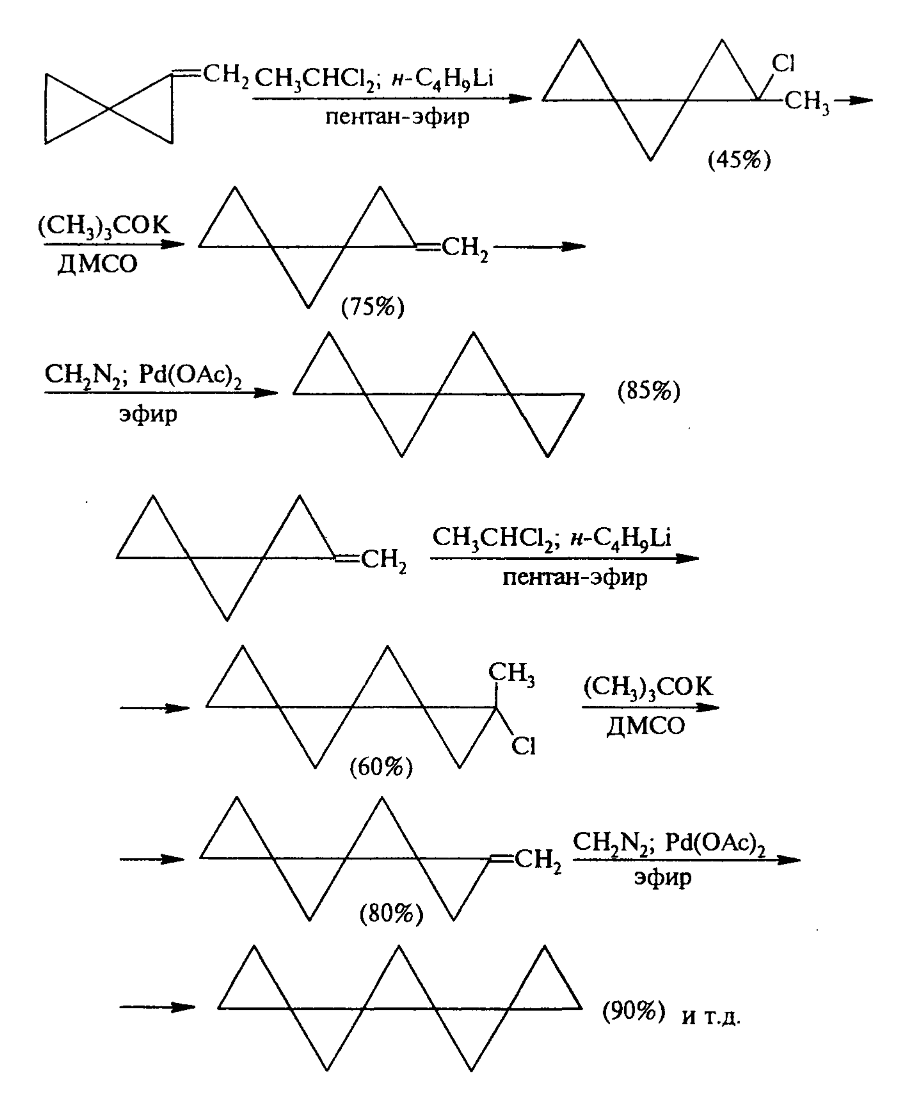
В качестве примера приведем [3]-триангулан и [6]-триангулан:

[3]-триангулан [6]-триангулан

Общая схема синтеза триангуланов, содержащих от трех до шести и более трехчленных циклов в молекуле, включает три стадии (Н.С. Зефиров, 1990 г.). На первой стадии осуществляется циклопропанирование метиленциклопропана хлорметилкарбеном, генерируемым из 1,1-дихлорэтана под действием *н*-бутиллития. На второй стадии происходит дегидрохлорирование под действием *трет*-бутилата калия в ДМСО с образованием экзоциклической двойной связи метиленспироалкана. На заключительной стадии по этой двойной связи метиленспироалкана присоединяется синглетный метилен, генерируемый при разложении диазометана, катализируемом ацетатом палладия:

$$\text{циклопропан}{=}CH_2 \xrightarrow[пентан-эфир]{CH_3CHCl_2;\ н\text{-}C_4H_9Li} \text{(Cl, CH}_3\text{)-спиропентан (45\%)} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[ДМСО]{(CH_3)_3COK} \text{спиропентан}{=}CH_2\ (70\%) \xrightarrow[эфир]{CH_2N_2;\ Pd(OAc)_2} \text{[3]-триангулан (80\%)}$$



Совокупность этих трех стадий может быть осуществлена многократно и является универсальным способом синтеза триангуланов с любым числом спиросочлененных циклопропановых звеньев в цепи спиросочленения. Все триангуланы являются высокоэнергоемкими углеводородами, их энтальпии образования ΔH_f° достигают очень высоких значений; в них удачно сочетаются высокие значения энергии напряжения и сравнительно высокая стабильность.

Высокой энергией напряжения в 66 ккал/моль обладает бицикло[1.1.0]бутан. Бициклобутан получается с 95%-м выходом при

взаимодействии 1-бром-3-бромбутана со сплавом натрия и калия в ТГФ или ДМЭ:

Br

Br

$\xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{Na-K}}$

(95%)

т. е.

H

H

Аналогично получаются его производные:

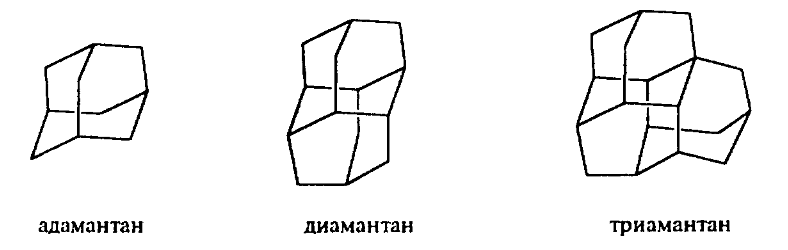
CH_3 — Br — CH_3 — Br $\xrightarrow[\text{диоксан}]{\text{Li-Hg}}$ CH_3 — CH_3

CH_3 — Br — H_3C — Br $\xrightarrow[20°C;\ 16\ ч]{\text{ДМФА; LiBr; 40B}}$ CH_3 — H_3C (55–90%)

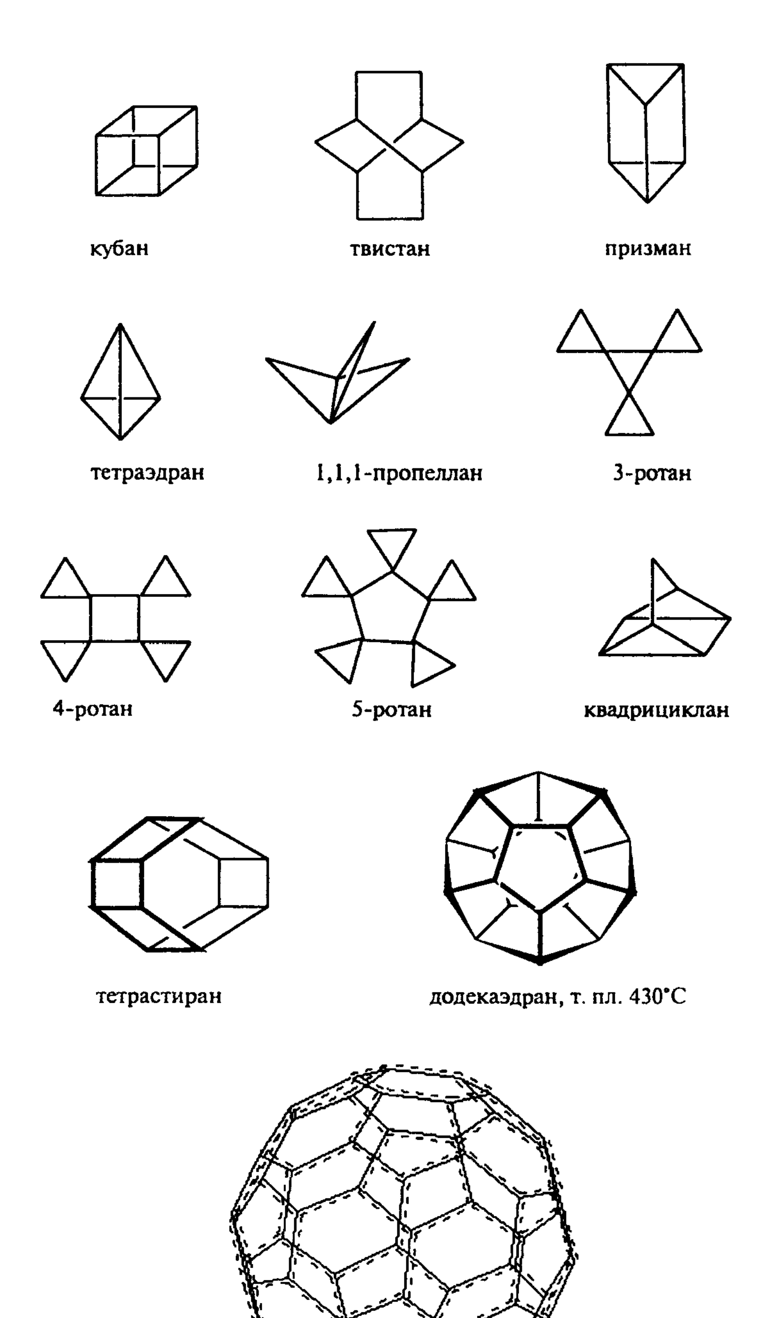
Еще один способ создания бициклобутанового кольца заключается во внутримолекулярной циклизации эфира 3-бромциклобутановой кислоты:

Br—◇—$COOCH_3$ $\xrightarrow[\text{ТГФ}]{\text{NaH}}$ ◇—$COOCH_3$.

Особую группу составляют полициклоуглеводороды, которые характеризуются правильным повторением набора атомов углерода. Мы просто перечислим некоторые из наиболее интересных структур реально или гипотетически существующих углеводородов:



адамантан диамантан триамантан


кубан
твистан
призман
тетраэдран
1,1,1-пропеллан
3-ротан
4-ротан
5-ротан
квадрициклан
тетрастиран
додекаэдран, т. пл. 430°C
фуллерен C_{60}

Поиск сильно напряженных кольцевых систем или систем, содержащих цикл в форме ванны, твист-формы и других нестабильных конформаций, которые закреплены аннелированием с другими кольцами, вызвал огромный интерес к химии напряженных полициклоалканов. За последние годы в этой области достигнут большой прогресс, увенчавшийся синтезом целого ряда углеводородов с крайне необычной структурой. Помимо поиска соединений с очень высокой энергией напряжения, синтез таких соединений отражает все более изощренную фантазию химиков-органиков и совершенство методов современного органического синтеза. В качестве примеров приведем синтез кубана — пентацикло$[4.2.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]$октана; [1.1.1]-пропеллана и производного тетраэдрана, чьим именем назван один из самых престижных международных журналов органической химии.

Схема первого синтеза кубана (П. Итон, 1964 г.) включает димеризацию α-бромциклопентадиенона по Дильсу–Альдеру, [2+2]-фотоциклизацию *эндо*-аддукта (эндодимера) и перегруппировку Фаворского, сопровождающуюся сужением цикла:

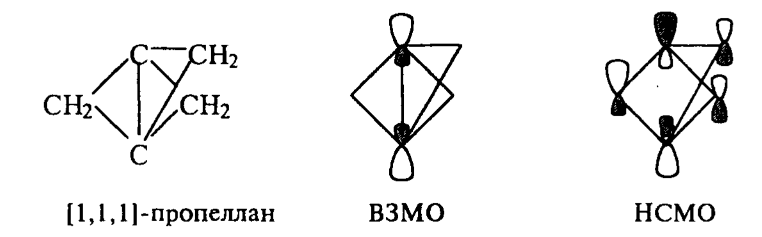
NBS / CCl_4; Br_2 / диоксан; KOH / спирт; димеризация по Дильсу-Альдеру; $h\nu$; $OH^{\ominus}$

Незамещенный кубан был получен из дикарбоновой кислоты последовательным превращением в бисхлорангидрид, бис-*трет*-бутилперокси-карбонильное производное, которое разлагали при нагревании в присутствии 1,3-диизопропилбензола как донора атомов водорода:

HOOC—(кубан)—COOH $\xrightarrow[\text{2) } (CH_3)_3COOH]{\text{1) } SOCl_2}$

$\longrightarrow$ $(CH_3)_3COOC(=O)$—(кубан)—$C(=O)OOC(CH_3)_3$ $\xrightarrow[150°C]{\text{1,3-}[(CH_3)_2CH]_2C_6H_4}$ кубан

Энергия напряжения кубана, определенная экспериментально, составляет 157 ккал/моль, что соответствует суммарной энергии напряжения шести молекул циклобутана. [1.1.1]-Пропеллан интересен тем, что в этой молекуле атомы углерода в «голове моста» имеют не тетраэдрическую конфигурацию, а конфигурацию тригональной пирамиды, в которой все четыре σ-связи С—С направлены в одну сторону. Вследствие такого строения очень необычна форма ВЗМО [1.1.1]-пропеллана: электронная плотность на этой орбитали сконцентрирована не в межъядерном пространстве центральной связи С—С, а снаружи. Следовательно, центральная связь С—С должна быть слабой и в химических реакциях разрываться в первую очередь.



[1,1,1]-пропеллан ВЗМО НСМО

Это подтверждается на опыте. [1.1.1]-Пропеллан легко вступает в радикальные реакции с образованием 1,3-замещенных бицикло-[1.1.1]пентанов:

$\xrightarrow[h\nu]{Br_2}$ 1,3-дибромбицикло[1.1.1]-пентан (Br, Br)

$$[1.1.1]\text{-пропеллан} \xrightarrow[h\nu]{HBr} \text{1-Br-бицикло[1.1.1]пентан}$$

1-бромбицикло[1.1.1]-пентан

$$[1.1.1]\text{-пропеллан} \xrightarrow[h\nu]{CBr_4} \text{1-Br-3-}CBr_3\text{-бицикло[1.1.1]пентан}$$

1-бром-3-трибромметилбицикло[1.1.1]-пентан

Наиболее простой и доступный метод синтеза [1.1.1]-пропеллана в виде раствора в эфире заключается во взаимодействии метиллития или бутиллития с 1,1-дибром-2,2-ди(хлорметил)циклопропаном. Исходный тетрагалогенид получают в результате присоединения дибромкарбена к 3-хлор-2-хлорметилпропену-1:

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}H_2 + (ClCH_2)_2C{=}O \xrightarrow[0°C]{\text{ТГФ}} (ClCH_2)_2C{=}CH_2$$

$$(ClCH_2)_2C{=}CH_2 + CHBr_3 \xrightarrow[CHBr_3/H_2O;\ 12\ ч;\ 0{-}5°C]{NaOH;\ PhCH_2\overset{\oplus}{N}(CH_2CH_3)_3Cl^{\ominus}} \text{1,1-дибром-2,2-ди(хлорметил)циклопропан}\ (40{-}45\%)$$

$$\text{1,1-дибром-2,2-ди(хлорметил)циклопропан} + CH_3Li \xrightarrow[-35°C]{\text{эфир}} [1.1.1]\text{пропеллан}\ (50\%)$$

[1.1.1]пропеллан (стабилен при низкой температуре)

Первое производное тетраэдрана — тетра-*трет*-бутилтетраэдран был синтезирован только в 1978 г. Сравнительно стабильный тетра-*трет*-бутилциклопентадиенон при облучении УФ-светом превращается в тетра-*трет*-бутилтетраэдран:

$(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / O $\xrightarrow[\text{аргонная матрица; } -263^\circ C]{\lambda = 254\ \text{нм}}$ [$(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / O] $\longrightarrow$

$\longrightarrow$ $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ $+ CO$

$(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ $\underset{\text{аргон; } -263^\circ C,\ h\nu}{\overset{135^\circ C}{\rightleftarrows}}$ $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$ / $(CH_3)_3C$ $C(CH_3)_3$

Энергия напряжения тетра-*трет*-бутилтетраэдрана, согласно оценкам, составляет величину порядка 130–137 ккал/моль. Тетра-*трет*-бутилтетраэдран имеет довольно высокую температуру плавления, выше которой он превращается в тетра-*трет*-бутилциклобутадиен; барьер этой интерконверсии составляет 113 кДж/моль.

Синтез и изучение химических превращений полиэдранов и других каркасных соединений составляет важный раздел современной органической химии и продолжает стремительно развиваться.

В заключение этой главы следует упомянуть о чрезвычайно интересном классе соединений, где кольца большого размера топологически замкнуты друг в друге (см. также гл. 8, ч. 2). Такие соединения получили название катенанов (от лат. *catena* — цепь). В катенанах макроциклические молекулы соединены чисто механически без химической связи, например:



[2]катенан [3]катенан

В качестве примера приведем синтез одного из катенанов. Катенан, содержащий два кольца из тридцати четырех атомов углерода каждое, был синтезирован следующим образом. Диэти-

ловый эфир тетратриаконтандикарбоновой кислоты в результате ацилоиновой конденсации превращается в циклический тридцатичетырехчленный α-гидроксикетон. Этот кетон восстанавливают по Клемменсену до циклоалкана с помощью амальгамы цинка и DCl. Таким образом был получен циклотетратриаконтан, содержащий пять атомов дейтерия в качестве дейтериевой метки. Далее ацилоиновая конденсация исходного диэфира тетратриаконтандикарбоновой кислоты была проведена повторно, но в присутствии дейтерированного циклотетратриаконтана $C_{34}H_{63}D_5$. При этом в качестве продуктов было выделено два соединения. Одним из них был «нормальный» ацилоин, но второй продукт, содержащий дейтериевую метку, оказался [2]-катенаном. Катенан образуется в том случае, когда диэфир проникает в полость кольца макроцикла циклоалкана до ацилоиновой конденсации и пронизывает его насквозь. Циклизация диэфира приводит к возникновению двух циклов без химической связи между ними, где они топологически замкнуты друг в друге:

$(CH_2)_{30}(CH_2\text{-}COOC_2H_5)_2$ → [1) Na; ксилол; 2) H_3O^+; H_2O] → $(CH_2)_{30}(CH_2\text{-}C{=}O)(CH_2\text{-}CH\text{-}OH)$ (цикл) →

→ [Zn/Hg; DCl] → $(CH_2)_{30}$ $C_4H_3D_5$ (цикл)

$C_4H_3D_5$–$(CH_2)_{30}$ (цикл), $(CH_2)_{32}$, $COOC_2H_5$, $COOC_2H_5$ → [1) Na; ксилол; 2) H_3O^+; H_2O] → $C_4H_3D_5$–$(CH_2)_{30}$ (цикл), $(CH_2)_{32}$, CHOH, C=O

~1% катенан

Такие крайне необычные соединения были синтезированы группой, возглавляемой Г. Шиллом, начиная с 1964 г. Другим примером соединений без связи являются ротаксаны [*rota* (лат.) — колесо, *axis* — ось). Первый ротаксан был также синтезирован Шиллом в 1968 г. Ниже приведена структура одного из синтезированных к настоящему времени [2]-ротаксанов:

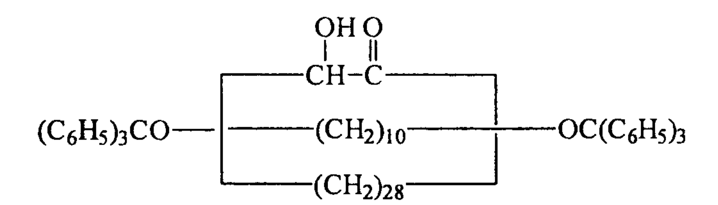


Таблица 22.8

Физические свойства циклоалканов

Циклоалкан	Формула	Температура плавления, °С	Температура кипения, °С	Плотность, г/мл
Циклопропан	C_3H_6	−127	−33	0,68 при −33°С
Циклобутан	C_4H_8	−90	12	0,72 при 0°С
Циклопентан	C_5H_{10}	−93	49	0,75
Циклогексан	C_6H_{12}	6,5	81	0,78
Циклогептан	C_7H_{14}	−12	118	0,81
Циклооктан	C_8H_{16}	14	150	0,83
Циклононан	C_9H_{18}	11	178	0,85
Циклодекан	$C_{10}H_{20}$	10	201	0,86
Циклоундекан	$C_{11}H_{22}$	37	91 при 12 мм	0,86
Циклододекан	$C_{12}H_{24}$	61	160 при 100 мм	0,86
Циклотетрадекан	$C_{14}H_{28}$	53	143 при 16 мм	0,86
Циклопентадекан	$C_{15}H_{30}$	60	110 при 1 мм	0,86
Циклогексадекан	$C_{16}H_{32}$	57	170 при 20 мм	